

## 明 細 書

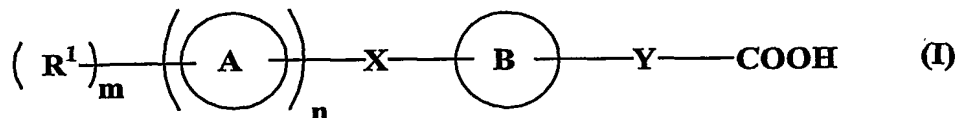
## S 1 P 受容体結合能を有する化合物およびその医薬用途

## 5 技術分野

本発明は、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸（以下、S 1 P と略記することがある。）受容体結合能を有する化合物およびそれらを有効成分として含有する医薬に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は

- 10 (1) S 1 P 受容体（特にEDG-6、好ましくはEDG-1およびEDG-6）結合能を有する化合物、  
 (2) それらを有効成分として含有する医薬、  
 (3) 一般式 (I)

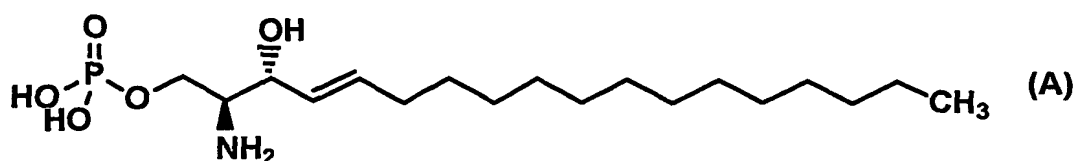


- 15 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。) で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩、ならびに  
 (4) 一般式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

## 20 背景技術

構造式を式 (A) に示すスフィンゴシン-1-リン酸 (S 1 P) は細胞内でのスフィンゴ脂質の代謝回転や、細胞外での分泌性スフィンゴシンキナーゼの作用で合成される脂質であり、細胞間および細胞内のメッセンジャーとして働くことが提唱されている (バイオケミカル・ファーマコロジー

- 25 (Biochem. Pharm.), 58, 201 (1999))。



S 1 P の受容体としては、G タンパク 共役型受容体の EDG-1 とその類縁分子である EDG-3、EDG-5、EDG-6 および EDG-8 (それぞれ S 1 P<sub>1</sub>、S 1 P<sub>3</sub>、S 1 P<sub>2</sub>、S 1 P<sub>4</sub> および S 1 P<sub>5</sub> と命名されている。) が知られており、これらは、リゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体である EDG-2、EDG-4 および EDG-7 とあわせて EDG 受容体ファミリーと呼ばれている。S 1 P 受容体は S 1 P と結合し、同受容体にカップリングした G タンパク を介して細胞内にシグナルを伝える。S 1 P 受容体に結合しうる G タンパク としては G<sub>s</sub>、G<sub>i</sub>、G<sub>q</sub>、G<sub>12/13</sub> 等が知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、細胞増殖抑制作用、細胞遊走作用、細胞遊走抑制作用等の応答に関与すると考えられている。

S 1 P の生物学的作用として、インビトロ (in vitro) 実験では平滑筋細胞や癌細胞の運動抑制作用、血小板凝集作用、細胞遊走促進作用、細胞遊走抑制作用等が、またインビボ (in vivo) 実験では血圧調節作用、血管新生促進作用、腎血流減少作用、肺線維化抑制作用、リンパ球のリンパ器官へのホーミング促進作用等が知られている。このような様々な生理作用は、細胞膜に存在する S 1 P 受容体を介して起こると考えられているが、実際に S 1 P 受容体のどのサブタイプを介して引き起こされているのかは、一部を除いてほとんど明らかにされていなかった。

近年、EDG-1 のノックアウトマウスの研究から、S 1 P の血管新生作用が EDG-1 を介している可能性が強く示唆された (Yujing Liu ら, ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (J. Clin. Invest.), 106, 951 (2000))。したがって、EDG-1 アゴニストは血管形成不全からくる疾患の治療薬として用いられる可能性がある。例えば、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、パージャーマン病、糖尿病性ニューロパチー等の末梢動

脈疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤あるいは敗血症、血管炎、腎炎、肺炎等の炎症性疾患、各臓器の虚血性異常、血液透過性亢進異常からくる各種浮腫性疾患、例えば、心筋梗塞症、脳梗塞、狭心症、DIC (Disseminated intravascular coagulation: 汎発性血管内凝固症)、胸膜炎、  
5 うっ血性心不全、多臓器不全等の予防および／または治療薬として利用できる。また、角膜、皮膚、消化器等の創傷治癒の亢進薬、例えば、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病の予防および／または治療薬としても利用できる。その他、各種臓器移植に伴なう術前、術後および／または予後の血管賦活薬、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器  
10 の生着促進薬としても利用できる。

一方、EDG-6は、他のEDG受容体とは異なり、脾臓、白血球、リンパ腺、胸腺、骨髄、肺等のリンパ系および造血系の細胞および組織に局在して強く発現しており、炎症過程あるいは免疫系におけるS1Pの作用に深く関わっている可能性が示唆された (バイオケミカル・アンド・バイオフィジ  
15 カル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 268, 583 (2000))。

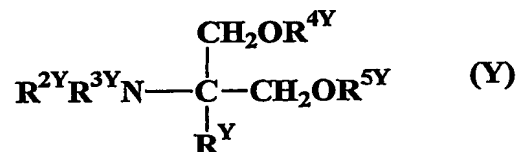
また、EDG-6ポリペプチドあるいはそのホモログが、免疫調節作用、抗炎症作用等に関与する可能性があり、それらが、自己免疫性疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等)、アレルギー性疾患 (ア  
20 トピー性皮膚炎、喘息等)、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の治療に利用できる可能性が知られている。

したがって、EDG-6に作用する薬剤は、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等)、アレルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎、喘  
25 息等)、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組

織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および／または治療薬として有用であると考えられる。

- ところで、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]-1,3-プロパンジオール 塩酸塩 (C A S登録番号: 162359-56-0、以下、FTY720 と略記する。) はスフィンゴシンに類似した構造をしており、免疫抑制作用を有することが知られているが、長らくその標的分子は不明であった。最近になって、FTY720は生体内でリン酸化を受け、S1P受容体に結合することが明らかになった (サイエンス (Science), 296, 346 (2002) およびザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 277, 21453 (2002)参照)。詳細な検討の結果、FTY720のリン酸化体は前記S1P受容体のうち、EDG-1、EDG-3、EDG-6およびEDG-8といった複数のサブタイプに結合することが明らかになった。

このFTY720は、一般式 (Y)



- [式中、R<sup>Y</sup>は置換基を有していてもよい直鎖あるいは分枝鎖状の炭素鎖、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいシクロアルキル基等を、R<sup>2Y</sup>、R<sup>3Y</sup>、R<sup>4Y</sup>およびR<sup>5Y</sup>は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル基、アラルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を表す (必要な部分のみ抜粋)。] で示される2-アミノ-1,3-プロパンジオール化合物の一つであり、それらが免疫抑制剤として有用であることが開示されている (WO94/008943号パンフレット参照)。

現在、FTY720はヒトで腎移植を対象とした臨床試験が行われ、急性拒絶反応発現率を有意に低下させる作用を持つことが発表された。FTY720は主作用として末梢血中のリンパ球数を減少させるが、リンパ球の増殖、

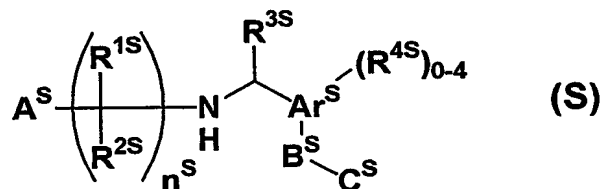


活性化、記憶機能およびウイルス感染時における異物認識機能に対しては抑制作用を示さないことが分かり、臓器移植に対する拒絶反応をはじめとする疾患の治療において FTY 720 は有用であることが示唆された。

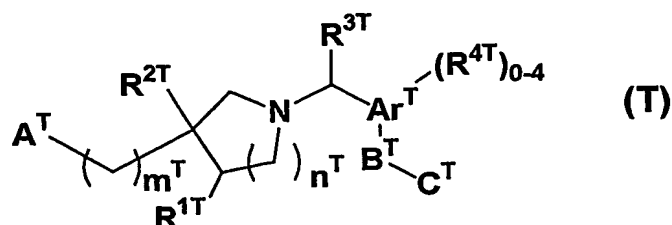
しかしながら、FTY 720 は、投与後に徐脈が認められるとの副作用も  
 5 報告されており（ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ソサイエティ・オブ・  
 ネフロロジー（J. Am. Soc. Nephrol.）, 13, 1073 (2002)）、使用にあたって  
 は十分な注意が必要である。そこで、高い効果を示しかつ副作用の少ない安  
 全性の高い薬剤が求められている。

近年、EDG-1 アゴニストが免疫抑制剤として有用であることが報告さ  
 10 れたが、EDG-6 アゴニストまたはアンタゴニストが免疫抑制剤として有  
 用であるとの記載は全くない（WO03/061567 号パンフレット参照）。

また、一般式（S）

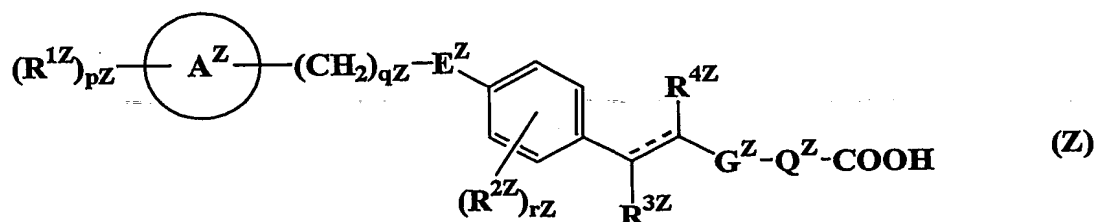


〔式中、Ar<sup>S</sup>はフェニル基またはナフチル基を表し、A<sup>S</sup>はカルボキシル基  
 15 等を表し、n<sup>S</sup>は2、3または4を表し、R<sup>1S</sup>およびR<sup>2S</sup>はそれぞれ独立し  
 て水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、1～3個のハ  
 ロゲン原子で置換されていてもよいC1～6アルキル基または1～3個のハ  
 ロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、R<sup>3S</sup>は水素原子、ま  
 たは1～3個のヒドロキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいC  
 20 1～4アルキル基を表し、それぞれのR<sup>4S</sup>は独立してヒドロキシ基、ハロゲ  
 ン原子、カルボキシル基等を表し、C<sup>S</sup>はC1～8アルキル基、C1～8アル  
 コキシ基、フェニル基等を表すかまたは存在しないものとし、B<sup>S</sup>はフェニル  
 基、C5～16アルキル基等を表す（必要な部分のみ抜粋）。〕で示される  
 化合物、その薬学的に許容される塩およびその水和物、および一般式（T）



- [式中、 $\text{Ar}^T$ はフェニル基またはナフチル基を表し、 $\text{A}^T$ はカルボキシシル基等を表し、 $m^T$ は0または1を表し、 $n^T$ は0または1を表し、 $\text{R}^{1T}$ および $\text{R}^{2T}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ
- 5 ル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基またはフェニル基等を表し、 $\text{R}^{3T}$ は水素原子、またはヒドロキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基等を表し、それぞれの $\text{R}^{4T}$ はハロゲン原子、C1～4アルキル基またはC1～3アルコキシ基等を表し、 $\text{C}^T$ はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、フェニル基等を表すか、
- 10 または存在しないものとし、 $\text{B}^T$ はフェニル基、C5～16アルキル基等を表す(必要な部分のみ抜粋)。]で示される化合物、その薬学的に許容される塩およびその水和物がEDG-1アゴニストとして有用であることが開示されている(WO03/062248号パンフレットおよびWO03/062252号パンフレット参照)。

- 15 また、一般式(Z)



- [式中、 $\text{R}^{1Z}$ はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 $\text{A}^Z$ 環はC5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子
- 20 を含む5～7員の単環ヘテロ環を表し、 $\text{E}^Z$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ ま

- たは $-NR^{6Z}-$ を表し（基中、 $R^{6Z}$ は水素原子またはC 1～8アルキル基を表す。）、 $R^{2Z}$ はC 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 $R^{3Z}$ は水素原子またはC 1～8アルキル基を表し、 $R^{4Z}$ は水素原子またはC 1～8アルキル基を表すか、 $R^{2Z}$ と $R^{4Z}$ は一緒になって $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表し、 $G^Z$ は $-CONR^{7Z}-$ 、 $-NR^{7Z}CO-$ 、 $-SO_2NR^{7Z}-$ 、 $-NR^{7Z}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7Z}-$ または $-NR^{7Z}CH_2-$ を表し（基中、 $R^{7Z}$ は水素原子、C 1～8アルキル基等を表す。）、 $Q^Z$ はC 1～4アルキレン基等を表し、 $p^Z$ は0または1～5の整数を表し、 $q^Z$ は4～6の整数を表し、 $r^Z$ は0または1～4の整数を表し、 $\equiv$ は一重結合または二重結合を表す。]で示されるカルボン酸誘導体、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩がEDG-1アゴニストとして知られている(WO02/092068号パンフレット参照)。

#### 発明の開示

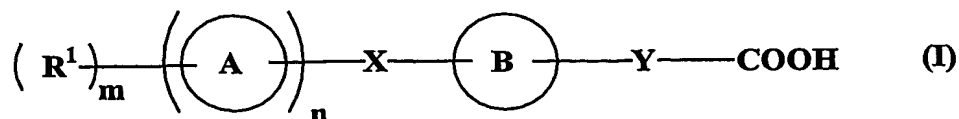
- 15 免疫抑制剤は、炎症性疾患、アレルギー疾患および／または移植に対する拒絶反応の予防および／または治療に有用である。しかしながら、現在多く用いられている免疫抑制剤は、かなりの頻度で重篤な副作用が発現することが知られており、しかも短時間で効果が減弱するものが多い。前記したFTY720も代謝酵素の影響が懸念され、また実際に臨床で用いた際に徐脈等の副作用も報告されている。そこで、薬理効果が長時間持続し、副作用の少ない、安全で、かつ代謝酵素に影響されない薬剤が切望されている。

- 25 本発明者らは、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)受容体について鋭意研究を行ったところ、意外にも本発明化合物がEDG-6に対して強い結合能を示すことを見出した。また本発明化合物の一部は強いEDG-1アゴニスト作用をも有することを見出した。さらにこれらのEDG-6に結合する本発明化合物、とりわけEDG-1アゴニスト活性も有

する本発明化合物が末梢血中のリンパ球を減少させ、免疫抑制作用を発現することもあわせて見出した。また驚くべきことにこれらの本発明化合物の薬理活性が長時間持続することも見出し、本発明を完成した。

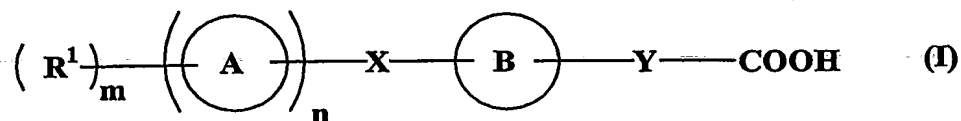
本発明は、

5 1. 一般式 (I)



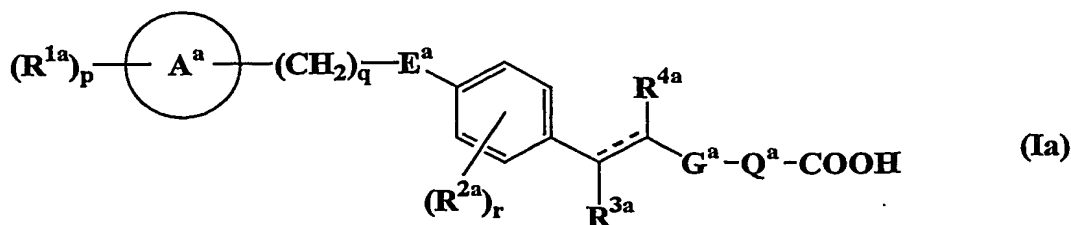
[式中、環Aは環状基を表し、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を表し、Xは結合手またはスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒に  
 10 なって、置換基を有していてもよい環を形成してもよい主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し、Yは結合手またはスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒に  
 なって、置換基を有していてもよい環を形成してもよい主鎖の原子数1～10のスペーサーを表し、nは0または1を表し、nが0の場合、  
 mは1を表し、かつR<sup>1</sup>は水素原子または置換基を表し、nが1の場合、mは  
 0または1～7の整数を表し、かつR<sup>1</sup>は置換基(mが2以上のとき複数のR<sup>1</sup>  
 15 <sup>1</sup>は同じでも異なってもよい。)を表すものとする。]で示される化合物、  
 その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

2. 一般式 (I)

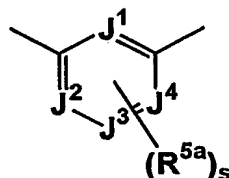


[式中、すべての記号は前項1記載の記号と同じ意味を表す。ただし一般式

20 (I a)



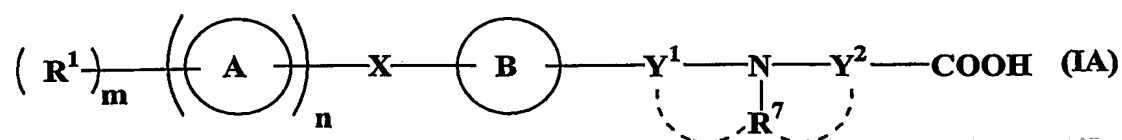
- (式中、 $R^{1a}$ はC 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 $A^a$ 環はC 5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を表し、 $E^a$ は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6a}-$ を表し（基中、 $R^{6a}$ は、水素原子またはC 1～8アルキル基を表す。）、 $R^{2a}$ はC 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 $R^{3a}$ は水素原子またはC 1～8アルキル基を表し、 $R^{4a}$ は水素原子またはC 1～8アルキル基を表すか、 $R^{2a}$ と $R^{4a}$ は一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表し、 $G^a$ は $-CONR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}CO-$ 、 $-SO_2NR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ を表し（基中、 $R^{7a}$ は水素原子、C 1～8アルキル基、C y c 1またはC y c 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表し、C y c 1はC 5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を表す。）、 $Q^a$ はC 1～4アルキレン基または



- 基を表し、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ および $J^4$ はそれぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表し（ただし、窒素原子は2個以下である。）、 $R^{5a}$ は（1）C 1～8アルキル基、（2）ハロゲン原子、（3）ニトロ基、（4）シアノ基、（5）トリフルオロメチル基、（6）トリフルオロメトキシ基、（7）フェニル基、（8）テトラゾリル基、（9） $-OR^{9a}$ 基、（10） $-SR^{10a}$ 基、（11） $-COOR^{11a}$ 基、（12） $-NR^{12a}R^{13a}$ 基、（13） $-CONR^{14a}R^{15a}$ 基、（14） $-SO_2NR^{16a}R^{17a}$ 基、（15） $-NR^{18a}COR^{19a}$ 基、（16） $-NR^{20a}SO_2R^{21a}$ 基、（17） $-SO_2R^{22a}$ 基、または（18）

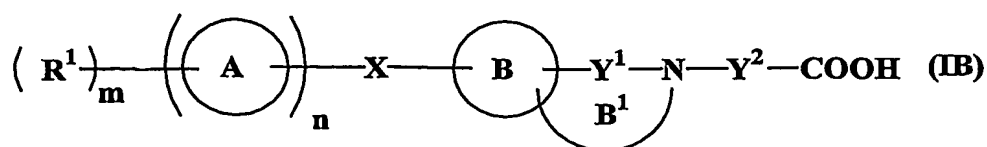
- OP(O)(OR<sup>23a</sup>)<sub>2</sub>基を表し(基中、R<sup>9a</sup>～R<sup>18a</sup>、R<sup>20a</sup>およびR<sup>23a</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表すか、R<sup>12a</sup>とR<sup>13a</sup>、R<sup>14a</sup>とR<sup>15a</sup>、R<sup>16a</sup>とR<sup>17a</sup>はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、
- 5 1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環(この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。)を表し、R<sup>19a</sup>およびR<sup>21a</sup>はそれぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表し、R<sup>22a</sup>は水酸基、C1～8アルキル基、
- 10 Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表し、Cyc2はC5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を表す。)、
- pは0または1～5の整数を表し、qは4～6の整数を表し、rは0または1～4の整数を表し、sは0または1～4の整数を表し、 $\equiv$ は一重結合または二重結合を表す。)で示される化合物を除く。]で示される前項1記載の化合物、

### 3. 一般式 (IA)



- [式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～9のスペーサーを表し(ただし、Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>の主鎖の原子数の総数は9を超えないものとする。)、R<sup>7</sup>は水素原子または置換基を表すか、Y<sup>1</sup>および/またはY<sup>2</sup>で示されるスペーサーの原子1つと一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、その他の記号は前項1記載の記号と同じ意味を表す。]で示される前項2記載の化合物、

### 4. 一般式 (IB)



- [式中、環B<sup>1</sup>はYで示されるスペーサーの窒素原子1つが環Bの置換基およびY<sup>1</sup>と一緒に形成する置換基を有していてもよい含窒素複素環を表し、その他の記号は前項1および3記載の記号と同じ意味を表す。]
- 5 される前項2記載の化合物、
5. 環Aがベンゼン、インダン、インデンまたはナフタレン環である前項2記載の化合物、
6. 環Bが置換基を有していてもよいC<sub>5</sub>～12の単環または二環式炭素環である前項2記載の化合物、
- 10 7. 環Bが置換基を有していてもよいベンゼンまたはナフタレン環である前項6記載の化合物、
8. 環Bが置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい5～12員の単環または二環式複素環である前項2記載の化合物、
- 15 9. 環Bが置換基を有していてもよいジヒドロナフタレン、インデン、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、ピリジン、インドール、クロメン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾオキセピン、テトラヒドロイソキノリン、イソインドリンまたはテトラヒドロベンゾアゼピン環である前項2記載の化合物、
- 20 10. 環B<sup>1</sup>で示される含窒素複素環がピロール、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピロールまたはテトラヒドロアゼピン環である前項4記載の化合物、
11. Xが置換されていてもよいC<sub>1</sub>～8アルキレン基、置換されていてもよいC<sub>2</sub>～8アルケニレン基、置換されていてもよい窒素原子、-CO-、-O-、置換されていてもよいC<sub>3</sub>～6シクロアルキレン基および置換されて
- 25 いてもよいフェニレン基からなる群より選ばれる1～4個の組み合わせか

らなる、主鎖の原子数 1～8 の二価基である前項 2 記載の化合物、

1 2. X が置換されていてもよい  $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$ 、 $-(\text{CH}_2)_8-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$  または  $-\text{シクロプロピレン}-\text{CH}_2-\text{O}-$  (ただし、各基の右側が環 B と結合するものとする。) である前項 1 1 記載の化合物、

1 3. Y が置換されていてもよい C 1～10 アルキレン基、置換されていてもよい C 2～10 アルケニレン基、置換されていてもよい C 2～10 アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、置換されていてもよいフェニレン基、 $-(\text{置換されていてもよいアジリジン})-$ 、 $-(\text{置換されていてもよいアゼチジン})-$ 、 $-(\text{置換されていてもよいピロリジン})-$ 、 $-(\text{置換されていてもよいピペリジン})-$ 、 $-(\text{置換されていてもよいピペラジン})-$  および  $-(\text{置換されていてもよいテトラヒドロピリジン})-$  基からなる群より選ばれる 1～4 個の組み合わせからなる、主鎖の原子数 1～10 の二価基である前項 2 記載の化合物、

1 4. Y が置換されていてもよい  $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-(\text{m-フェニレン})-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^{\text{Y1}}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^{\text{Y1}}-\text{CH}_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-(\text{ピペリジン})-$  または  $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{ピ$



ペリジン) — (基中、 $R^{Y1}$ は水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、各基の右側が環Bと結合するものとする。)である前項13記載の化合物、

15 15.  $Y^1$ が置換されていてもよいC1～3アルキレン基および—CO—からなる群より選ばれる1～4個の組み合わせからなる主鎖の原子数1～4の二価基である前項3記載の化合物、

16.  $Y^1$ が置換されていてもよい—CH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—CO—、—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—または—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—である前項15記載の化合物、

10 17.  $Y^2$ が置換されていてもよいC1～3アルキレン基および置換されていてもよいフェニレン基からなる群より選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～5の二価基である前項3記載の化合物、

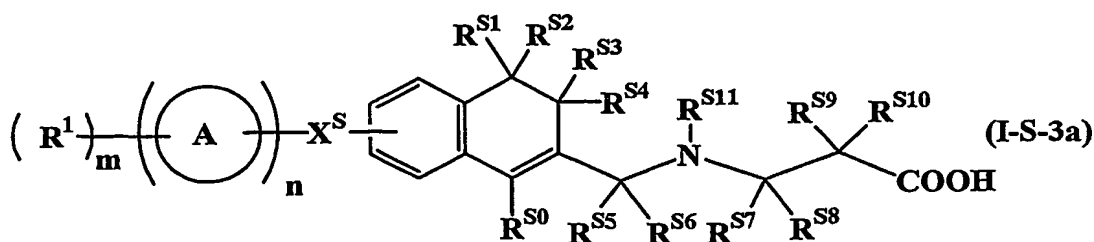
18.  $Y^2$ が置換されていてもよい—CH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—または—(m-フェニレン)—である前項17記載の化合物、

15 19.  $R^1$ で示される置換基がハロゲン原子、置換されていてもよいC1～20アルキル基、または置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基である前項2記載の化合物、

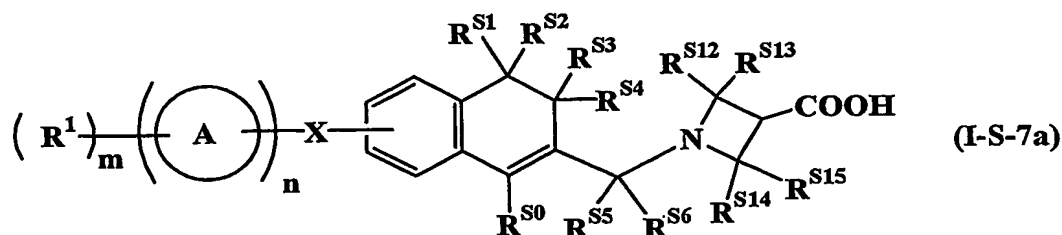
20.  $R^1$ で示される置換基がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基である前項19記載の化合物、

20 21.  $R^7$ が水素原子または置換されていてもよいC1～20アルキル基である前項3記載の化合物、

22. 一般式 (I-S-3a)

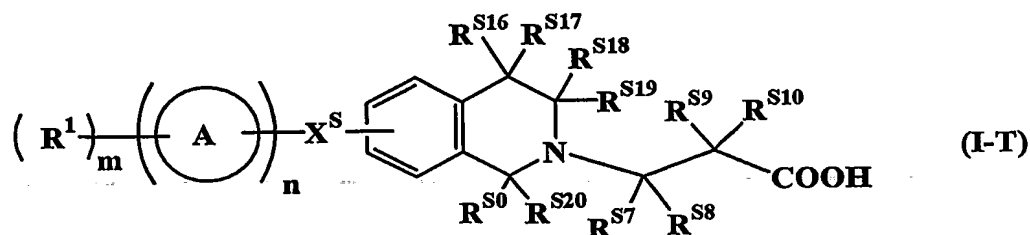


- [式中、 $X^S$ は前項1記載のXと同じ意味を表し(ただし $X^S$ は $-(CH_2)_q$ 、 $-E^a-$ を表さないものとする。)、 $R^{S0}$ 、 $R^{S1}$ 、 $R^{S2}$ 、 $R^{S3}$ 、 $R^{S4}$ 、 $R^{S5}$ 、 $R^{S6}$ 、 $R^{S7}$ 、 $R^{S8}$ 、 $R^{S9}$ 、 $R^{S10}$ および $R^{S11}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、 $E^a$ 、qおよびその他の記号は前項1および2記載の記号と同じ意味を表す。] または一般式(I-S-7a)



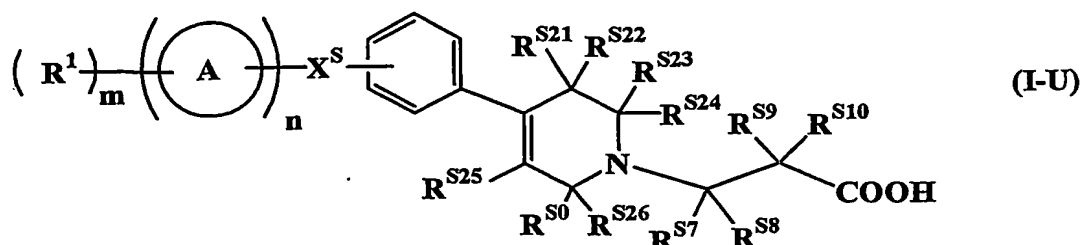
- [式中、 $R^{S0}$ 、 $R^{S1}$ 、 $R^{S2}$ 、 $R^{S3}$ 、 $R^{S4}$ 、 $R^{S5}$ および $R^{S6}$ はそれぞれ前記と同じ意味を表し、 $R^{S12}$ 、 $R^{S13}$ 、 $R^{S14}$ および $R^{S15}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、 $E^a$ 、qおよびその他の記号は前項1および2記載の記号と同じ意味を表す。] で示される前項2記載の化合物、

### 23. 一般式(I-T)



- [式中、 $R^{S16}$ 、 $R^{S17}$ 、 $R^{S18}$ 、 $R^{S19}$ および $R^{S20}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、その他の記号は前項1、2および22記載の記号と同じ意味を表す。] で示される前項2記載の化合物、

### 24. 一般式(I-U)



[式中、 $R^{S21}$ 、 $R^{S22}$ 、 $R^{S23}$ 、 $R^{S24}$ 、 $R^{S25}$ および $R^{S26}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、その他の記号は前項1、2および2

5 2記載の記号と同じ意味を表す。]で示される前項2記載の化合物、

25. (1) N- { (2E) - 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー 2 - エニル } -  $\beta$  - アラニン、(2) N- { [ 6 - ( 3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフチル ] メチル } -  $\beta$  - アラニン、(3) 1 - { [ 6 - ( 3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフチル ] メチル } アゼチジン - 3 - カルボン
- 10 酸、(4) 1 - { [ 6 - ( 3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフチル ] メチル } ピペリジン - 4 - カルボン酸、(5) N- { (2E) - 3 - [ 2 - メチル - 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル ] プロパー 2 - エニル } -  $\beta$  - アラニン、(6) 1 - { (2E) - 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル ] - 2 - プロペニル } ピペリジン - 4 - カルボン酸、(7) 1 - { (2E) - 3 -
- 15 [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル ] - 2 - プロペニル } アゼチジン - 3 - カルボン酸、(8) N- { 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル ] プロピル } -  $\beta$  - アラニン、(9) 3 - ( { (2E) - 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロピル) フェニル ] - 2 - プテニル } アミノ ) プロパン酸、(10) 3 - ( { (2E) - 3 - [ 4 - ( 3 - シクロヘキシルプロポキシ) - 2 - メチル
- 20 ルフェニル ] - 2 - プロペニル } アミノ ) プロパン酸、(11) 1 - { [ 1 - メチル - 6 - ( 4 - フェニルブトキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル ] メチル } - 3 - アゼチジンカルボン酸、(12) N- { [ 1 - ( 5 - フェニルペンチル ) - 1H - インドール - 5 - イル ] メチル } -  $\beta$  - アラニン、(13)

- 3-[4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]プロパン酸、(14) 1-(6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニルメチル)-3-アゼチジンカルボン酸および(15) 1-(6-[3-(4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニルメチル)-3-アゼチジンカルボン酸である前項2記載の化合物、
- 5 (4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニルメチル)-3-アゼチジンカルボン酸である前項2記載の化合物、
26. (1) N-((2E)-3-{2-メチル-4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパ-2-エニル)-β-アラニン、(2) N-((2E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル)-β-アラニンまたは(3) 3-({[1-メチル-6-(4-フェニルプロトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}アミノ)プロパン酸である前項1記載の化合物、
- 10 E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル)-β-アラニンまたは(3) 3-({[1-メチル-6-(4-フェニルプロトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}アミノ)プロパン酸である前項1記載の化合物、
27. 前項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、
- 15 またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、
28. S1P受容体結合剤である前項27記載の医薬組成物、
29. EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合剤である前項28記載の医薬組成物、
30. EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合剤がEDG-1
- 20 アゴニスト作用を有していてもよいEDG-6アゴニストである前項29記載の医薬組成物、
31. EDG-1および/またはEDG-6が関与する疾患の予防および/または治療剤である前項27記載の医薬組成物、
32. EDG-1および/またはEDG-6が関与する疾患が移植に対する
- 25 拒絶反応、自己免疫性疾患および/またはアレルギー性疾患である前項31記載の医薬組成物、

33. EDG-1 および／または EDG-6 が関与する疾患が腎臓、肝臓、心臓、肺、皮膚移植片、角膜、骨、骨髄細胞および／または膵島細胞の移植に対する拒絶反応、膠原病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、自己免疫性糖尿病、肺線維症、
- 5 アトピー性皮膚炎および／または喘息である前記 31 記載の医薬組成物、
34. 免疫抑制剤である前項 27 記載の医薬組成物、
35. リンパ球減少作用剤である前項 27 記載の医薬組成物、
36. (1) 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 酢酸、(2) 3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] プロパン酸、(3) 3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミノ] プロパン酸、(4) 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 酢酸、(5) 2-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 酢酸、(6) N-( (2E) -3-{2-メチル-4-[ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパー 2-エニル) -β-アラニン、(7) N-( (2E) -3-{4-[ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} -2-プロペニル) -β-アラニン、(8) 3-( { [1-メチル-6-(4-フェニルブトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } アミノ) プロパン酸、(9) 3-カルボキシー-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、または(10)
- 20 2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる前項 28、31、34 または 35 記載の医薬組成物、
- 25 37. 前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T細胞活性化

阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質、抗ウィルス薬および抗真菌薬から選ばれる１種または２種以上とを組み合わせるなる医薬、

- 5    38. EDG-1 結合能を有していてもよい EDG-6 結合能を有する化合物を含有してなる免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤、

39. 移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患および／またはアレルギー性疾患の予防および／または治療剤である前項 38 記載の免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤、

- 10   40. 前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における EDG-1 および／または EDG-6 が関与する疾患の予防および／または治療方法、

- 15   41. 前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における免疫抑制および／またはリンパ球減少方法、

42. EDG-1 および／または EDG-6 が関与する疾患の予防および／または治療剤を製造するための、前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用、

- 20   43. 免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤を製造するための、前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用、

44. S1P 受容体結合能を有する化合物を含有してなる医薬、

- 25   45. 免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤である前項 44 記載の医薬、

46. S1P 受容体が EDG-1 および EDG-6 である前項 45 記載の医

薬、

- 47. S1P受容体がEDG-6である前項45記載の医薬、
- 48. EDG-1およびEDG-6結合能を有する化合物がEDG-1アゴニストおよびEDG-6アゴニストである前項46記載の医薬、
- 5 49. EDG-6結合能を有する化合物がEDG-6アゴニストである前項47記載の医薬、
- 50. 拒絶反応の予防および／または抑制剤である前項45記載の医薬、
- 51. 拒絶反応が移植に対する拒絶反応、T細胞介在性の拒絶反応、急性拒絶反応および／または慢性拒絶反応である前項50記載の医薬、
- 10 52. 移植が臓器、組織および／または細胞の移植である前項51記載の医薬、
- 53. 臓器が腎臓、肝臓、心臓および／または肺、組織が皮膚移植片、角膜および／または骨、細胞が骨髄細胞および／または臍島細胞である前項52記載の医薬、
- 54. 自己免疫性疾患および／またはアレルギー性疾患の予防および／または治療剤である前項45記載の医薬、
- 15 55. アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である前項54記載の医薬、
- 56. リンパ球減少作用剤が二次リンパ系組織へのホーミング促進作用剤、リンパ節からの血中へのリンパ球再循環抑制剤またはガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用剤である前項45記載の医薬、
- 20 57. S1P受容体結合能を有する化合物と、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T細胞活性化阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質、抗ウイルス薬および抗真菌薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせる医薬、および
- 25 58. 一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの製造方法等に関する。

本明細書中、「S1P」とは、スフィンゴシン-1-リン酸（（2S, 3R, 4E）-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデカ-4-エニル-1-リン酸）を表す。また、「EDG」とは、「Endothelial Differentiation Gene」を表し、EDG-1からEDG-8までを総称している。そのうちEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6およびEDG-8（それぞれ別にS1P<sub>1</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>4</sub>およびS1P<sub>5</sub>と命名されている。）をS1P受容体という。

本明細書中、受容体結合能を有する化合物には、アゴニスト、アンタゴニストおよびインバースアゴニストが含まれる。

- 10 本明細書中、アゴニストには、フルアゴニストおよびパーシャルアゴニストが含まれる。

本明細書中、EDG-6が関与する疾患としては、例えば、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等が挙げられる。

- 20 本明細書中、EDG-1が関与する疾患としては、例えば、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、遺伝病、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞症、浮腫性疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤、DIC、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病、骨粗しょう症、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症等が挙げられる。またEDG-1は各種臓器移植に伴う術前、術後および／または予後の血管賦活、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器の生着促進にも関与している。
- 25



本明細書中、移植に対する拒絶反応とは、移植片を移植後、3ヶ月以内に起こる急性拒絶反応およびそれ以降に起こる慢性拒絶反応、ならびに移植片対宿主病を表す。

5 本明細書中、移植片とは、移植臓器（例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、小腸等）、移植組織（例えば、皮膚移植片（例えば、全層皮膚移植片、表皮移植片、真皮移植片、ダーヴィス移植片等）、角膜、骨、胎児組織等）または、移植細胞（例えば、骨髄細胞、造血幹細胞、末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞、膵島細胞、その一部であるランゲルハンス島細胞、肝細胞、神経細胞、腸管上皮細胞等）をいう。臓器として好ましくは、腎臓、肝臓、心臓、肺が挙げられる。組織として好ましくは、皮膚移植片、角膜が挙げられる。細胞として好ましくは、骨髄細胞、膵島細胞が挙げられる。

10 本明細書中、T細胞介在性とは、疾患の形成、増悪、または継続の何れかの過程にT細胞が関与していることをいう。

15 本明細書中、自己免疫性疾患とは、例えば、膠原病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病（I型糖尿病）、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎および橋本病等をいう。

20 本明細書中、アレルギー性疾患とは、例えば、アトピー性皮膚炎、喘息、鼻炎、結膜炎、花粉症等をいう。アレルギー性疾患として好ましくは、アトピー性皮膚炎が挙げられる。

25 本明細書中、免疫抑制剤とは、移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、各種悪性腫瘍、がん、アレルギー疾患等の予防および／または治療の目的に用いられる薬剤をいう。このような薬剤としては、代謝拮抗剤、アルキル化

薬、T細胞活性化阻害薬（T細胞機能抑制薬）、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制に用いる抗体、その他の拒絶反応治療剤等が用いられる。

5 本明細書中、リンパ球減少作用剤とは、末梢血中のリンパ球の減少、循環リンパ球の減少、リンパ球の浸潤量の減少、リンパ球の二次リンパ系組織へのホーミング促進、リンパ節からの血中へのリンパ球再循環抑制、リンパ球の核酸合成経路（ピリミジン代謝系およびプリン代謝系）の酵素阻害等の作用を有する薬剤をいう。

10 本明細書中、二次リンパ系組織とは、リンパ節、パイエル板（腸管リンパ組織）、脾臓等をいう。

本明細書中、二次リンパ系組織へのホーミング促進作用とは、リンパ球が二次リンパ系組織へ移行するのを促進すること、リンパ球の二次リンパ系組織への隔離を増強すること、リンパ球が二次リンパ系組織中に保持されるのを延長すること等をいい、これらにより炎症部位や拒絶反応が起きている部位等からリンパ球を減少させることができる。

本明細書中、ガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用とは、ガンの治療（特に化学療法、放射線療法等）時に末梢血中のリンパ球をあらかじめ二次リンパ系組織へホーミングさせておくこと等によって、リンパ球を保護する作用をいう。本作用には移植前の抗ガン剤の大量投与時におけるリンパ球保護作用も含む。抗ガン剤を用いた化学療法等によるガンの治療時には、造血細胞の機能低下等の強い副作用がおこり易感染性になること等が知られているが、本作用によりこれらの副作用を軽減することができる。

20 本明細書中、「環状基」とは、例えば「炭素環」または「複素環」をいう。

本明細書中、「炭素環」とは、例えば「C 3～15の炭素環」をいう。「C 3～15の炭素環」には、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環ア  
25 ール、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式

炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン、5H-ベンゾ [7] アヌレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター2-エン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

本明細書中、「C 5～12の単環または二環式炭素環」とは、C 5～12の単環または二環式炭素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和したものを表す。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒ

ドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、5H-ベンゾ[7]アヌレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン環等が挙げられる。

- 5 本明細書中、「C 5～7の単環式炭素環」とは、C 5～7の単環式炭素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和したものを表す。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。
- 10 本明細書中、「複素環」とは、例えば「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の複素環」をいう。「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の複素環」には、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されて
- 15 いてもよい3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソ
- 20 オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、
- 25 キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾー

- ル、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、  
ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチ  
アゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベ  
ンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、  
5  $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントレン、  
ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、  
チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリ  
ジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、  
トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリ  
10 ン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、  
ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジ  
ン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、  
テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テト  
ラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒド  
15 ロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロ  
フラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒ  
ドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラ  
ン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチ  
オピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエ  
20 ピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾ  
ール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオ  
キサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチ  
アゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチ  
アゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、  
25 ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾ  
リジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサ

- ジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒ  
ドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、  
テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチ  
アジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒド  
5   ロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロ  
チアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロ  
チアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パー  
ヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、イン  
ドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、  
10   ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾ  
チオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、  
パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロイン  
ダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、  
ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリ  
15   ン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、  
ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジ  
ン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキ  
サリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾ  
リン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリ  
20   ン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチア  
ジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベン  
ゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、  
ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベ  
ンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、  
25   テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキ  
サゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テト

ラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テ  
トラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、  
ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロ  
ジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオ  
5 フェン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサイン  
ダン、ベンゾジオキサン、クロメン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾ  
ジチアン環等が挙げられる。

本明細書中、「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～3  
個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 5～12 員の  
10 単環または二環式複素環」とは、「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から  
選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていても  
よい 5～12 員の単環または二環式複素環アリール、スピロ結合した二環式  
複素環および架橋した二環式複素環」を表す。例えば、ピロール、イミダゾ  
ール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリ  
15 ダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、  
チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イ  
ソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、  
オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジ  
ン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリ  
20 ジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチ  
オフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キ  
ノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノ  
リン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロ  
メン、ベンゾオキセピン、ジヒドロベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、  
25 ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチア  
ジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾ

- チアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチ



- アン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、
- 5 パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、
- 10 パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキ
- 15
- 20 サン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

- 本明細書中、「1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環」とは、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和したものを表す。例えば、ピロ
- 25 ール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、

- チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、
- 5 イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒド
- 10 ロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイ
- 15 ソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒ
- 20 ドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

- 本明細書中、「それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、1～
- 25 2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環」とは、1～2個の窒素原子と、1個の酸素原子および

／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環アリアル、またはその一部または全部が飽和したものである。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール、  
10 テトラヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

本明細書中、「さらに置換基を有していてもよい環状基」、「置換されていてもよい環状基」および「環状基で置換された」における「環状基」とは、前記した「環状基」と同じ意味を表す。

20 本明細書中、「置換基を有していてもよい」における「置換基」とは、置換基であれば特に限定されないが、例えば以下に例示する置換基が挙げられる。置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC2～20アルケニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニル基、置換されていてもよいC1～20アルキリデン基、置換されていてもよい環状  
25 基、オキシ基、水酸基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルオキシ基、置換されていてもよい

- いC 2～20アルキニルオキシ基、置換されていてもよい環状基で保護されていてもよい水酸基、置換されていてもよいC 1～20アシルオキシ基、チオキソ基、メルカプト基、置換されていてもよいC 1～20アルキルチオ基、置換されていてもよいC 2～20アルケニルチオ基、置換されていてもよい
- 5 C 2～20アルキニルチオ基、置換されていてもよい環状基で置換されたメルカプト基、置換されていてもよいC 1～20アルキルスルフィニル基、置換されていてもよいC 2～20アルケニルスルフィニル基、置換されていてもよいC 2～20アルキニルスルフィニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルフィニル基、置換されていてもよいC 1～20アルキルス
- 10 ルホニル基、置換されていてもよいC 2～20アルケニルスルホニル基、置換されていてもよいC 2～20アルキニルスルホニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルホニル基、置換されていてもよいスルフィノ基、置換されていてもよいスルホ基、置換されていてもよいスルファモイル基（置換基が2個のときは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個
- 15 の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を形成してもよい。（この複素環は、C 1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、置換されていてもよいカルボニル基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいC 1～20アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基（置換基が2個のときは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個
- 20 の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を形成してもよい。（この複素環は、C 1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基（置換基が2個のときは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を形成してもよい。
- 25

(この複素環は、C 1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。))、ニトロ基、ニトロソ基、置換されていてもよいイミノ基、置換されていてもよいアミノ基(置換基が2個のときは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を形成してもよい。(この複素環は、C 1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。))、ハロゲン原子等が挙げられる。

本明細書中、 $R^1$ 、 $R^7$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ および $R^{31}$ で示される「置換基」とは、前記した「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表す。

本明細書中、「置換されていてもよい」における「置換」基としては、例えば、C 1～20アルキル基、C 2～20アルケニル基、C 2～20アルキニル基、C 1～20アルキリデン基、環状基、環状基で置換されたC 1～20アルキル基、オキシ基、水酸基、C 1～20アルキルオキシ基、C 2～20アルケニルオキシ基、C 2～20アルキニルオキシ基、環状基で保護されていてもよい水酸基、C 1～20アシルオキシ基、チオキシ基、メルカプト基、C 1～20アルキルチオ基、C 2～20アルケニルチオ基、C 2～20アルキニルチオ基、環状基で置換されたメルカプト基、C 1～20アルキルスルフィニル基、C 2～20アルケニルスルフィニル基、C 2～20アルキニルスルフィニル基、環状基で置換されたスルフィニル基、C 1～20アルキルスルホニル基、C 2～20アルケニルスルホニル基、C 2～20アルキニルスルホニル基、環状基で置換されたスルホニル基、環状基で置換されたC 1～20アルキルスルホニル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、カルボキシ基、C 1～20アシル基、環状基で置換されたC 1～20アシル基、環状基で置換されたカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、アミジノ基、ニトロ基、ニトロソ基、イミノ基、アミノ基、ハロゲン原子等

をいい、これらは置換可能な任意の位置に、置換可能な任意の数だけ置換していてもよい。

本明細書中、C 1～20アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～20アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～20アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～20アルキリデン基とは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン、ノニリデン、デシリデン、ウンデシリデン、ドデシリデン、トリデシリデン、テトラデシリデン、ペンタデシリデン、ヘキサデシリデン、ヘプタデシリデン、オクタデシリデン、ノナデシリデン、イコシリデン基およびこれらの異性体である。

本明細書中、C 1～20アルキルオキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ、  
5   ヘキサデシルオキシ、ヘプタデシルオキシ、オクタデシルオキシ、ノナデシルオキシ、イコシルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

10   本明細書中、C 2～20アルケニルオキシ基とは、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシ、オクテニルオキシ、ノネニルオキシ、デセニルオキシ、ウンデセニルオキシ、ドデセニルオキシ、トリデセニルオキシ、テトラデセニルオキシ、ペンタデセニルオキシ、ヘキサデセニルオキシ、ヘプタデセニル  
15   オキシ、オクタデセニルオキシ、ノナデセニルオキシ、イコセニルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～20アルキニルオキシ基とは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシ、ノニニルオキシ、デシニルオキシ、ウ  
20   ンデシニルオキシ、ドデシニルオキシ、トリデシニルオキシ、テトラデシニルオキシ、ペンタデシニルオキシ、ヘキサデシニルオキシ、ヘプタデシニルオキシ、オクタデシニルオキシ、ノナデシニルオキシ、イコシニルオキシ基  
およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～20アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、  
25   プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオ、

トリデシルチオ、テトラデシルチオ、ペンタデシルチオ、ヘキサデシルチオ、ヘプタデシルチオ、オクタデシルチオ、ノナデシルチオ、イコシルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～20 アルケニルチオ基とは、エテニルチオ、プロペニ  
5 ルチオ、ブテニルチオ、ペンテニルチオ、ヘキセニルチオ、ヘプテニルチオ、  
オクテニルチオ、ノネニルチオ、デセニルチオ、ウンデセニルチオ、ドデセ  
ニルチオ、トリデセニルチオ、テトラデセニルチオ、ペンタデセニルチオ、  
ヘキサデセニルチオ、ヘプタデセニルチオ、オクタデセニルチオ、ノナデセ  
ニルチオ、イコセニルチオ基およびそれらの異性体である。

10 本明細書中、C 2～20 アルキニルチオ基とは、エチニルチオ、プロピニ  
ルチオ、ブチニルチオ、ペンチニルチオ、ヘキシニルチオ、ヘプチニルチオ、  
オクチニルチオ、ノニニルチオ、デシニルチオ、ウンデシニルチオ、ドデシ  
ニルチオ、トリデシニルチオ、テトラデシニルチオ、ペンタデシニルチオ、  
ヘキサデシニルチオ、ヘプタデシニルチオ、オクタデシニルチオ、ノナデシ  
15 ニルチオ、イコシニルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～20 アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニ  
ル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペ  
ンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オク  
チルスルフィニル、ノニルスルフィニル、デシルスルフィニル、ウンデシル  
20 スルフィニル、ドデシルスルフィニル、トリデシルスルフィニル、テトラデ  
シルスルフィニル、ペンタデシルスルフィニル、ヘキサデシルスルフィニル、  
ヘプタデシルスルフィニル、オクタデシルスルフィニル、ノナデシルスルフ  
イニル、イコシルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～20 アルケニルスルフィニル基とは、エテニルスルフ  
25 イニル、プロペニルスルフィニル、ブテニルスルフィニル、ペンテニルスル  
フィニル、ヘキセニルスルフィニル、ヘプテニルスルフィニル、オクテニル



- スルフィニル、ノネニルスルフィニル、デセニルスルフィニル、ウンデセニル  
スルフィニル、ドデセニルスルフィニル、トリデセニルスルフィニル、テ  
トラデセニルスルフィニル、ペンタデセニルスルフィニル、ヘキサデセニル  
スルフィニル、ヘプタデセニルスルフィニル、オクタデセニルスルフィニル、  
5 ノナデセニルスルフィニル、イコセニルスルフィニル基およびそれらの異性  
体である。

- 本明細書中、C 2 ~ 20 アルキニルスルフィニル基とは、エチニルスル  
フィニル、プロピニルスルフィニル、ブチニルスルフィニル、ペンチニルス  
ルフィニル、ヘキシニルスルフィニル、ヘプチニルスルフィニル、オクチニル  
10 スルフィニル、ノニニルスルフィニル、デシニルスルフィニル、ウンデシ  
ニルスルフィニル、ドデシニルスルフィニル、トリデシニルスルフィニル、テ  
トラデシニルスルフィニル、ペンタデシニルスルフィニル、ヘキサデシニル  
スルフィニル、ヘプタデシニルスルフィニル、オクタデシニルスルフィニル、  
ノナデシニルスルフィニル、イコシニルスルフィニル基およびそれらの異性  
15 体である。

- 本明細書中、C 1 ~ 20 アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、  
エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルス  
ルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、  
ノニルスルホニル、デシルスルホニル、ウンデシルスルホニル、ドデシル  
20 ルホニル、トリデシルスルホニル、テトラデシルスルホニル、ペンタデシル  
スルホニル、ヘキサデシルスルホニル、ヘプタデシルスルホニル、オクタデ  
シルスルホニル、ノナデシルスルホニル、イコシルスルホニル基およびそれ  
らの異性体である。

- 本明細書中、C 2 ~ 20 アルケニルスルホニル基とは、エテニルスルホニ  
25 ル、プロペニルスルホニル、ブテニルスルホニル、ペンテニルスルホニル、  
ヘキセニルスルホニル、ヘプテニルスルホニル、オクテニルスルホニル、ノ

- ネニルスルホニル、デセニルスルホニル、ウンデセニルスルホニル、ドデセニルスルホニル、トリデセニルスルホニル、テトラデセニルスルホニル、ペンタデセニルスルホニル、ヘキサデセニルスルホニル、ヘプタデセニルスルホニル、オクタデセニルスルホニル、ノナデセニルスルホニル、イコセニルスルホニル基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 2 ~ 20 アルキニルスルホニル基とは、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブチニルスルホニル、ペンチニルスルホニル、ヘキシニルスルホニル、ヘプチニルスルホニル、オクチニルスルホニル、ノニルスルホニル、デシニルスルホニル、ウンデシニルスルホニル、ドデシニルスルホニル、トリデシニルスルホニル、テトラデシニルスルホニル、ペンタデシニルスルホニル、ヘキサデシニルスルホニル、ヘプタデシニルスルホニル、オクタデシニルスルホニル、ノナデシニルスルホニル、イコシニルスルホニル基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 1 ~ 20 アシル基とは、メタノイル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 1 ~ 20 アシルオキシ基とは、メタノイルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシ、デカノイルオキシ、ウンデカノイルオキシ、ドデカノイルオキシ、トリデカノイルオキシ、テトラデカノイルオキシ、ペンタデカノイルオキシ、ヘキサデカノイルオキシ、ヘプタデカノイルオキシ、オクタデカノイルオキシ、ノナデカノイルオキシ、イコサノイルオキシ基およびそれらの異性体で

ある。

本明細書中、「保護されていてもよい水酸基」における「保護」基としては、前記した「置換されていてもよい」における「置換」基と同じ意味を表す。

5 本明細書中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

本明細書中、結合手とは、間に他の原子を介さずに直接結合することをいう。

本明細書中、「主鎖の原子数 1～10 のスペーサー」とは、主鎖の原子が 1～10 個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数 1～10 の  
10 スペーサー」としては、例えば、置換されていてもよい C 1～10 アルキレン基、C 2～10 アルケニレン基、C 2～10 アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子 (—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、— (置換されていてもよい炭素環) —、— (置換されていてもよい複素環) — 基等から選ばれる 1～4 個の組み合わせからなる、主鎖の原子  
15 数 1～10 の二価基等が挙げられる。

本明細書中、C 1～10 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン基およびそれらの異性体  
20 である。

本明細書中、C 2～10 アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン、デセニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～10 アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、  
25 ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン、デシニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「主鎖の原子数1～9のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～9個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～9のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC1～9アルキレン基、C2～9アルケニレン基、C2～9アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—(置換されていてもよい炭素環)—、—(置換されていてもよい複素環)—基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～9の二価基等が挙げられる。

- 10 本明細書中、C1～9アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C2～9アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、  
15 ノネニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～9アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC1～8アルキレン基、C2～8アルケニレン基、C2～8アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—  
20 (置換されていてもよい炭素環)—、—(置換されていてもよい複素環)—  
25 基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～8の二

価基等が挙げられる。

本明細書中、C 1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体である。

- 5 本明細書中、C 2～8アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 2～8アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン基  
10 およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～3アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 3～6シクロアルキレン基とは、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン基およびそれらの異性体  
15 である。

- 本明細書中、Xで示されるスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒に  
なって表す「置換基を有していてもよい環」とは、Xで示されるスペーサー  
の原子1つおよび環Bの置換基の1つと一緒に形成する「置換基を有  
していてもよい環」である。「置換基を有していてもよい環」は、前記した  
20 「さらに置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表す。

- 本明細書中、Yで示されるスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒に  
なって表す「置換基を有していてもよい環」とは、Yで示されるスペーサー  
の原子1つおよび環Bの置換基の1つと一緒に形成する「置換基を有  
していてもよい環」である。「置換基を有していてもよい環」は、前記した  
25 「さらに置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表す。

本明細書中、Y<sup>1</sup>および／またはY<sup>2</sup>で示されるスペーサーの原子1つがR<sup>7</sup>

と一緒に表す「置換基を有していてもよい含窒素複素環」とは、 $Y^1$  および／または $Y^2$ で示されるスペーサーの原子1つ、 $R^7$ 、および $Y^1$ または $Y^2$ が結合している窒素原子と一緒に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」である。「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば「1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、3～15員の複素環」等が挙げられる。「1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、3～15員の複素環」には、1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ピロロピリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、インドリジノインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、

- ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジ  
ヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリ  
ジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、  
ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、  
5 ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ  
トラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、  
テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ  
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ  
キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、  
10 パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア  
ジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ  
ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ  
ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ  
15 ン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒド  
ロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒド  
ロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイ  
ソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロ  
フタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロ  
20 ナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒ  
ドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラ  
ヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、  
ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジ  
ヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、  
25 ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベ  
ンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾー

- ル、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン（2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン等）、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾ
- 5 オキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒ
- 10 ドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノイ
- 15 ンドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、アザスピロ〔4. 4〕ノナン、オキサザスピロ〔4. 4〕ノナン、オキサアザスピロ〔2. 5〕オクタン、アザスピロ〔4. 5〕デカン、1，3，8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン、2，7-ジアザスピロ
- 20 〔4. 5〕デカン、1，4，9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン、オキサザスピロ〔4. 5〕デカン、アザスピロ〔5. 5〕ウンデカン、アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン（8-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン等）、アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン（2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン等）、アザビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン（5-アザビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン等）等が挙げられる。
- 25



本発明中、環B<sup>1</sup>で示される「Y<sup>1</sup>で示されるスペーサーの窒素原子1つが環Bの置換基と一緒に表す「置換基を有していてもよい含窒素複素環」とは、前記した「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同じ意味を表す。

- 5 本発明中、環Aとしては、「C 3～15の炭素環」が好ましく、「C 5～12の単環または二環式炭素環」がより好ましく、ベンゼン、インデン、インデン、ナフタレン環が最も好ましい。

- 本発明中、環Bの「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」としては、「C 3～15の炭素環」および「3～15員の複素環」が好ましく、
- 10 「C 5～12の単環または二環式炭素環」および「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい5～12員の単環または二環式複素環」がより好ましく、ベンゼン、インデン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン、ピリジン、インドール、クロメン、ベンゾ
- 15 フラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾオキセピン、テトラヒドロイソキノリン、イソインドリン、テトラヒドロベンゾアゼピン環が最も好ましい。

本発明中、環B<sup>1</sup>で示される「含窒素複素環」としては、ピロール、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピロール、テトラヒドロアゼピン等が好ましい。

- 20 本発明中、環Bの「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」としては、置換されていてもよいC 1～20アルキル基、置換されていてもよいC 1～20アルキルオキシ基、置換されていてもよいカルボキシ基、ハロゲン原子が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、メトキシ基、カルボキシ基、フッ素原子、塩素原子、トリフル
- 25 オロメチル基がより好ましい。

本発明中、Xとしては、置換されていてもよいC 1～8アルキレン基、置

換されていてもよいC 2～8アルケニレン基、置換されていてもよい窒素原子 (—NH—)、—CO—、—O—、置換されていてもよいC 3～6シクロアルキレン基、置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～8の二価基が好ましく、置換されていてもよい—CH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>—、—CH<sub>2</sub>—O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>—O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>—O—、—CH=CH—CH<sub>2</sub>—O—、—シクロプロピレン—CH<sub>2</sub>—O—(ただし、各基の右側が環Bと結合するものとする。)が  
 10 より好ましい。

本発明中、Yとしては、置換されていてもよいC 1～10アルキレン基、置換されていてもよいC 2～10アルケニレン基、置換されていてもよいC 2～10アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子 (—NH—)、—CO—、—O—、—S—、置換されていてもよいフェニレン基、—(置換されていてもよいアジリジン)—、—(置換されていてもよいアゼチジン)—、  
 15 —(置換されていてもよいピロリジン)—、—(置換されていてもよいピペリジン)—、—(置換されていてもよいピペラジン)—、—(置換されていてもよいモルホリン)—、—(置換されていてもよいアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン)—、—(置換されていてもよいアザビシクロ[2. 2. 2]  
 20 オクタン)—、—(置換されていてもよいアザビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン)—、—(置換されていてもよいテトラヒドロピリジン)—基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～10の二価基が好ましく、置換されていてもよい—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—NHCH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—NCH<sub>3</sub>—CH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—CONHCH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—CONH—(m-フェニレン)—、—CR<sup>Y1</sup>=CH—CH<sub>2</sub>—NH—(CH<sub>2</sub>)

$4-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y}1}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y}1}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^{\text{Y}1}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y}1}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y}1}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^{\text{Y}1}-\text{CH}_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-(\text{ピペリジン})-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y}1}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{ピペリジン})-$ （基中、 $\text{R}^{\text{Y}1}$ は水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、各基の右側が環Bと結合するものとする。）がより好ましい。

- 10 本発明中、 $\text{Y}^1$ としては、置換されていてもよいC1～3アルキレン基および $-\text{CO}-$ から選ばれる1～4個の組み合わせからなる主鎖の原子数1～4の二価基が好ましく、置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ がより好ましい。

- 本発明中、 $\text{Y}^2$ としては、置換されていてもよいC1～3アルキレン基および置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～5の二価基が好ましく、置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{m-フェニレン})-$ がより好ましい。

- 本発明中、 $\text{R}^1$ で示される置換基としては、ハロゲン原子、置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基がより好ましい。

- 本発明中、 $\text{R}^7$ としては、水素原子または置換されていてもよいC1～20アルキル基が好ましく、水素原子またはメチル基がより好ましい。

- 本発明中、 $\text{Y}^1$ で示されるスペーサーの原子1つが $\text{R}^7$ と一緒に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、置換基を有していてもよいピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピラジン等が好ましく、置

換基を有していてもよいテトラヒドロピリジンがより好ましい。

本発明中、 $Y^2$ で示されるスペーサーの原子1つが $R^7$ と一緒に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、置換基を有していてもよいアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン等

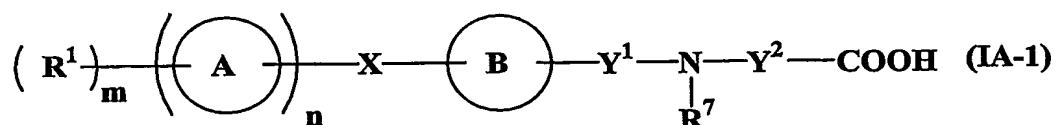
5 が好ましく、置換基を有していてもよいアゼチジンがより好ましい。

本発明中、 $m$ は0、1または2が好ましい。

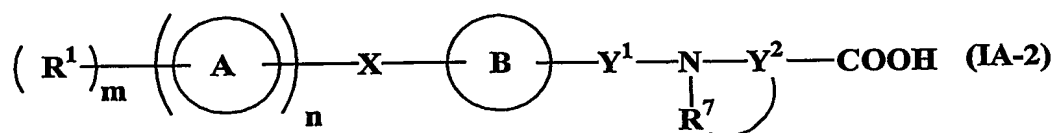
本発明中、 $n$ は0または1が好ましい。

本発明のS1P受容体結合能を有する化合物として好ましくは、EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合能を有する化合物であり、該化合物のEDG-1結合作用においてさらに好ましくは作動（アゴニスト）作用である。

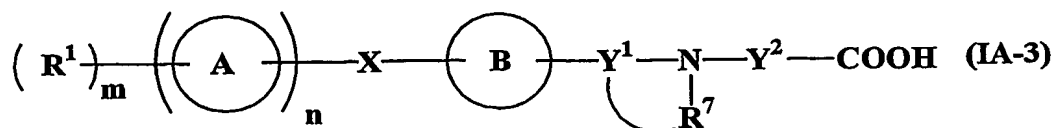
一般式（I）で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式（IA-1）



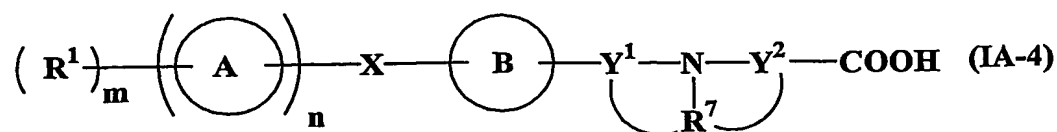
15 （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）、一般式（IA-2）



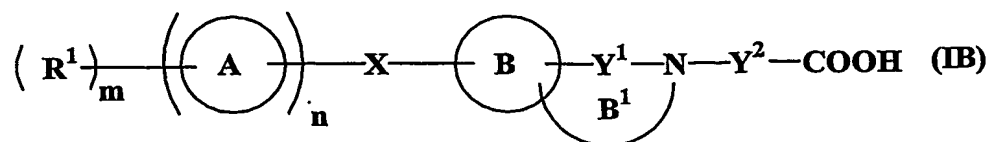
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）、一般式（IA-3）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）、一般式（IA-4）

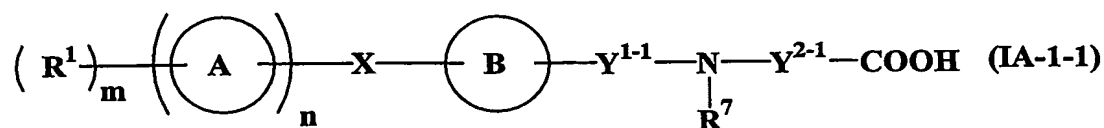


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) および一般式 (I B)



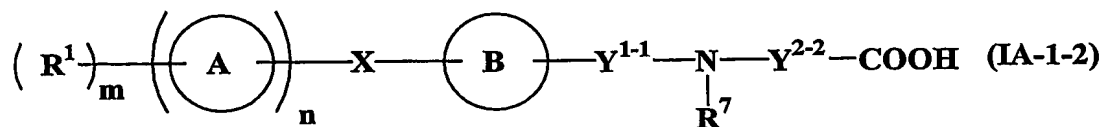
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示されるカルボン酸誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの塩が挙げられる。

5 より好ましい化合物としては、一般式 (I A-1-1)

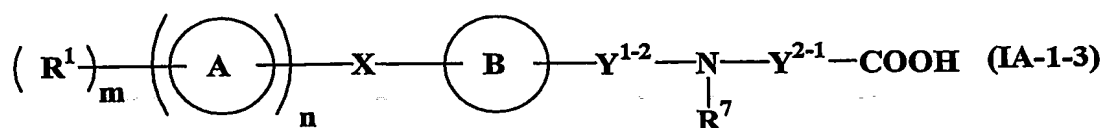


(式中、Y<sup>1-1</sup>は置換されていてもよいエチレン基、置換されていてもよいプロピレン基、または置換されていてもよいプロペニレン基を表し、Y<sup>2-1</sup>は置換されていてもよいエチレン基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表

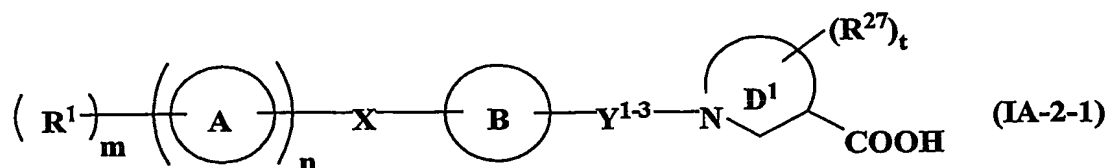
10 す。)、一般式 (I A-1-2)



(式中、Y<sup>2-2</sup>は置換されていてもよいメチレン基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-1-3)



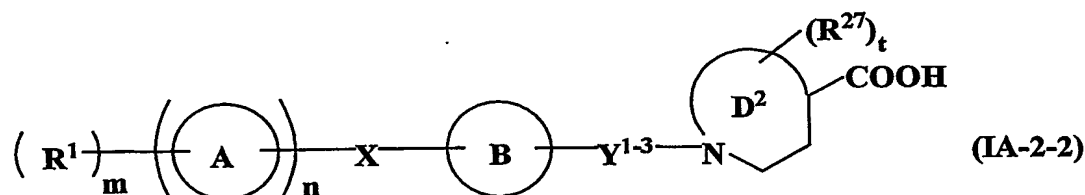
15 (式中、Y<sup>1-2</sup>は置換されていてもよいメチレン基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-2-1)



(式中、環D<sup>1</sup>は含窒素複素環を表し、Y<sup>1-3</sup>は置換されていてもよいメチレ

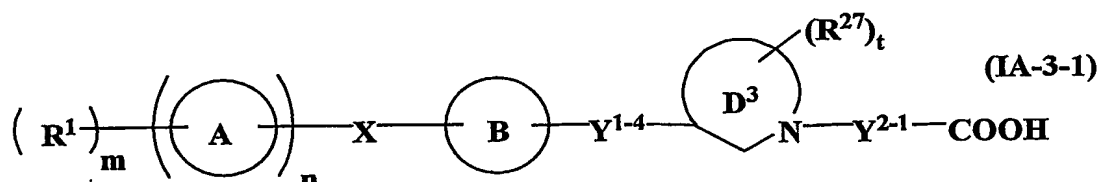
ン基、置換されていてもよいエチレン基、置換されていてもよいプロピレン基、または置換されていてもよいプロペニレン基を表し、 $R^{27}$ は水素原子、または置換基を表し、 $t$ は0または1～5の整数を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (IA-2-2)

5

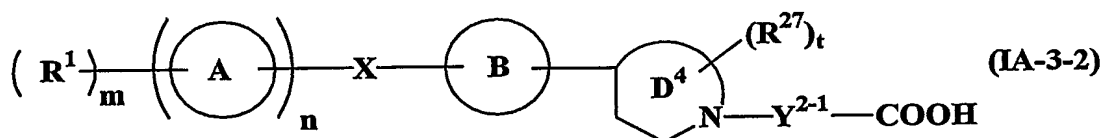


(式中、環 $D^2$ は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (IA-3-1)

10

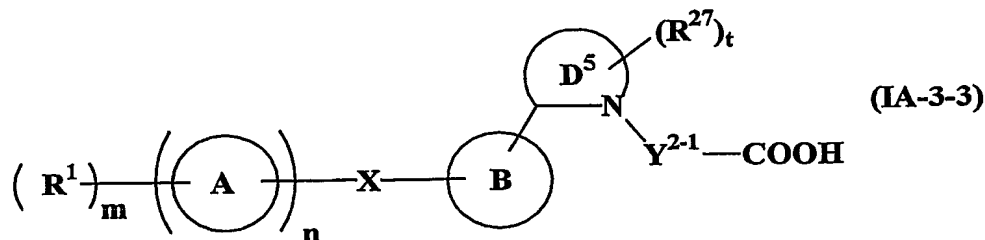


(式中、環 $D^3$ は含窒素複素環を表し、 $Y^{1-4}$ は結合手、または置換されていてもよいメチレン基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (IA-3-2)



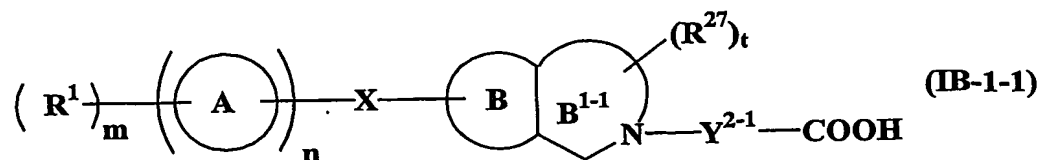
(式中、環 $D^4$ は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (IA-3-3)

15

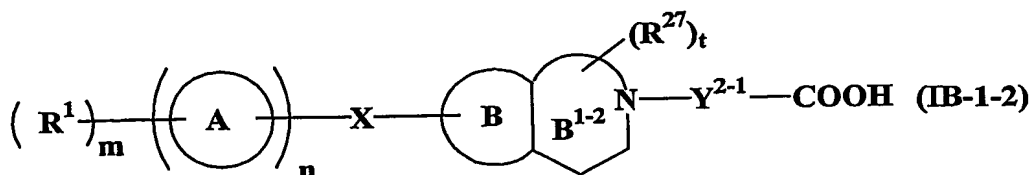


(式中、環 $D^5$ は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

す。)、一般式 (IB-1-1)

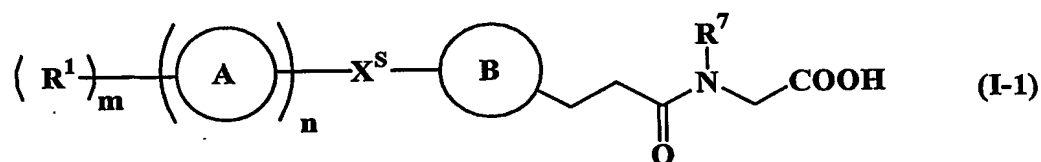


(式中、環  $B^{1-1}$  は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (IB-1-2)

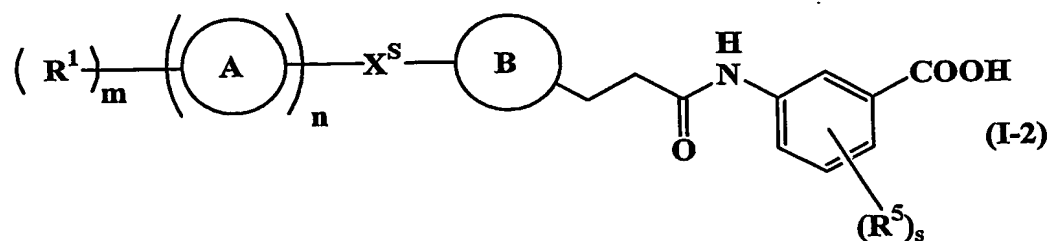


5

(式中、環  $B^{1-2}$  は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-1)

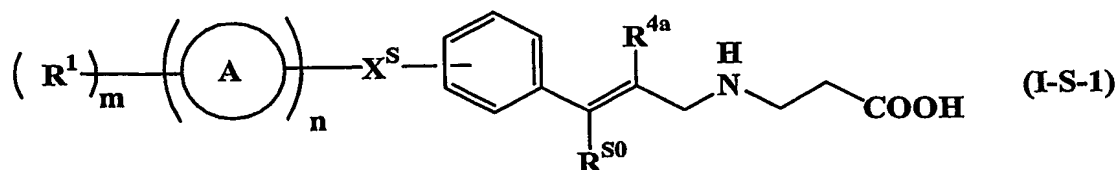


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-2)

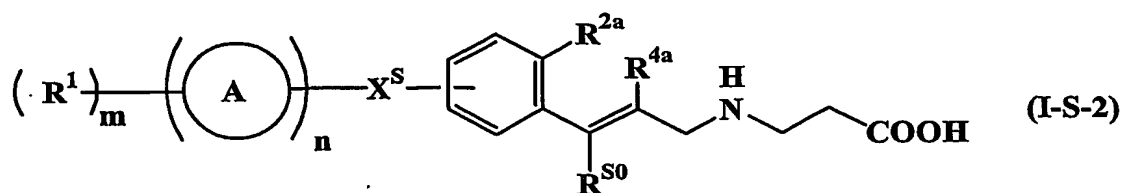


10

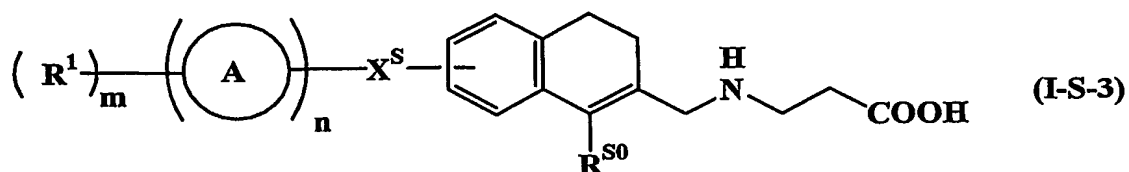
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-1)



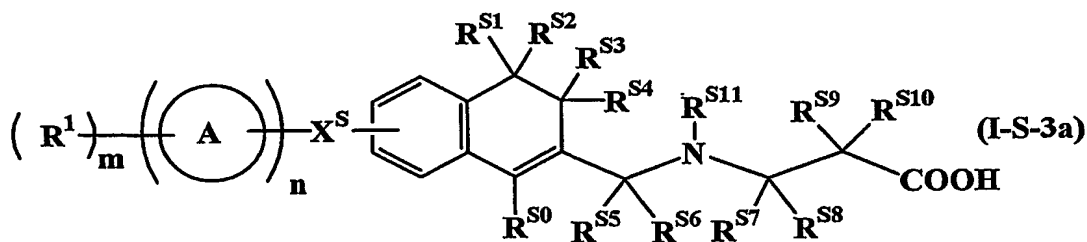
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-3)

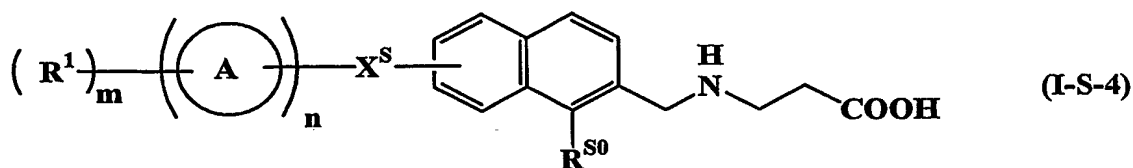


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-3a)

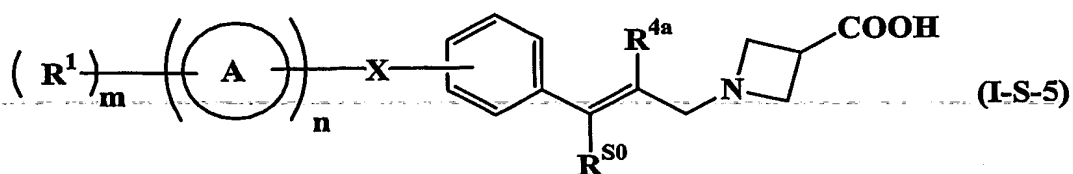


5

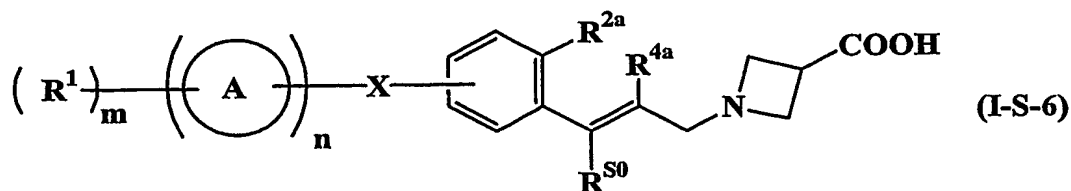
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-4)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-5)

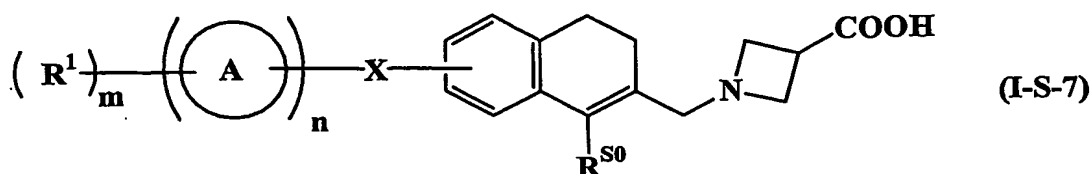


10 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-6)

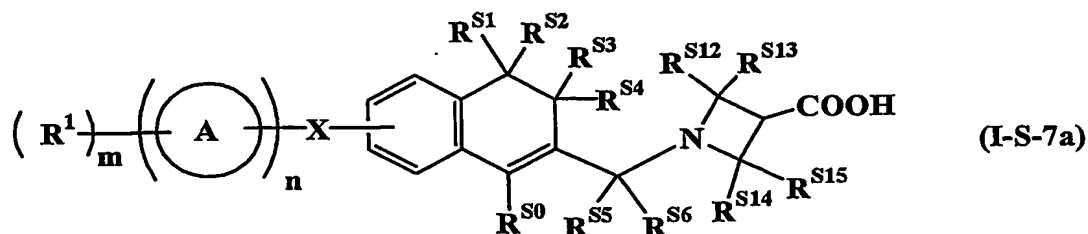


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-7)

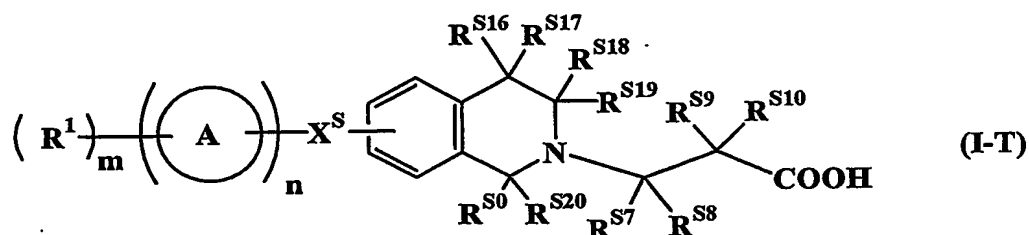




(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-7 a)

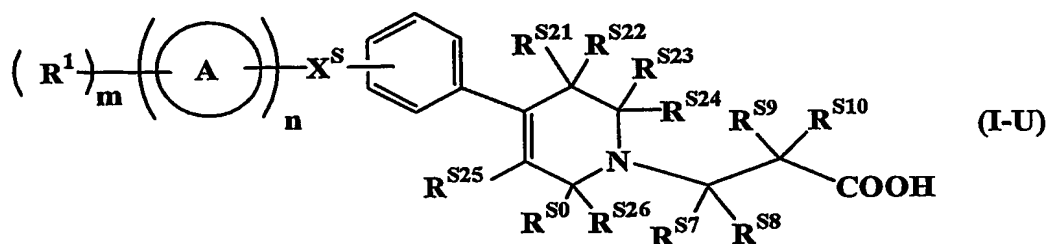


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-T)



5

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。) および一般式 (I-U)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。) で示されるカルボン酸誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの塩が挙げられる。

- 10 本発明中、 $R^{S0}$ としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基が好ましく、水素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基がより好ましい。

環 $D^1$ 、環 $D^3$ および環 $D^5$ で示される「含窒素複素環」としては、例えば1  
 15 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでもよい、一部または全部飽和されて

- いてもよい3～9員の単環式複素環アリールおよび架橋した二環式複素環等が挙げられる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、
- 5 ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パー
- 10 ヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒド
- 15 ロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、
- 20 ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタ
- 25 ン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン（8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン等）、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン（2-アザビシクロ [2.

2. 2] オクタン等)、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン (5-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン等) 等が挙げられる。

環D<sup>2</sup>および環D<sup>4</sup>で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1  
5 2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい4~9員の単環式複素環アリアルおよび架橋した二環式複素環等が挙げられる。例えば、ピロール、ピラゾール、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、  
10 ピペリジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリ  
15 ジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、  
20 テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン等)、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン  
25 等)、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン (5-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン等) 等が挙げられる。

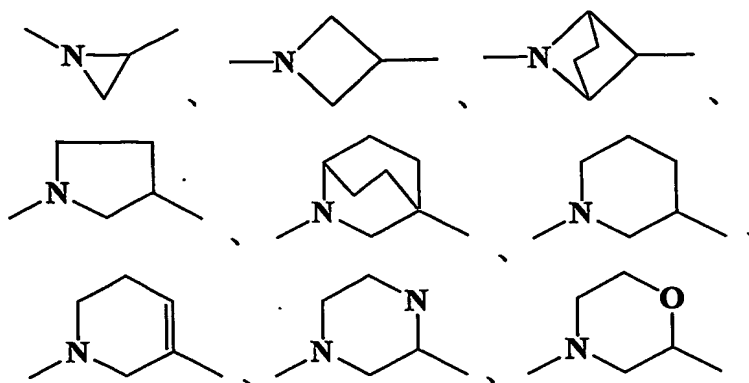
- 環B<sup>1-1</sup>で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい4～9員の単環式複素環アリール等が挙げられる。例えば、ピロール、イミダゾール、5 トリアゾール、ピラゾール、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。
- 20
- 25 環B<sup>1-2</sup>で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～2個のヘ

- テロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい5～9員  
 員の単環式複素環アリール等が挙げられる。例えば、ピロール、ピラゾール、  
 ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、  
 ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピ  
 5 ペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒド  
 ロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロ  
 ピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロア  
 ゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、  
 テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、  
 10 テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、  
 テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、  
 テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、  
 テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、  
 テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピ  
 15 ン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオ  
 キサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラ  
 ヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラ  
 ヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テト  
 ラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモ  
 20 ルホリン等が挙げられる。

一般式（I A-2-1）における

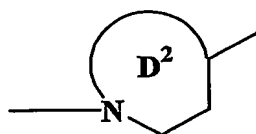


として、具体的には例えば

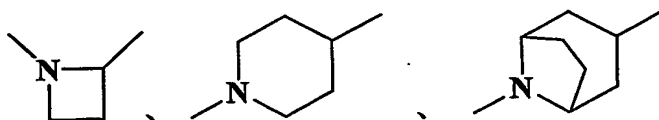


等が挙げられる。

一般式 (I A-2-2) における

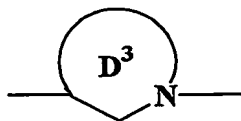


5 として、具体的には例えば

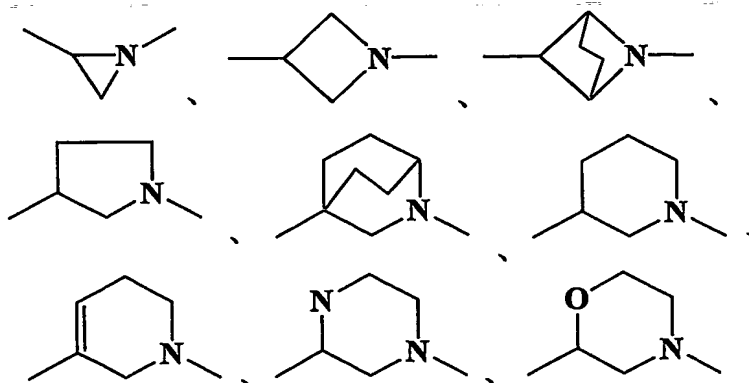


等が挙げられる。

一般式 (I A-3-1) における



10 として、具体的には例えば

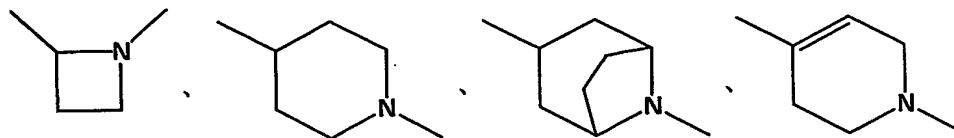


等が挙げられる。

一般式 (I A-3-2) における



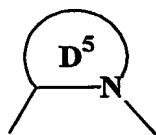
として、具体的には例えば



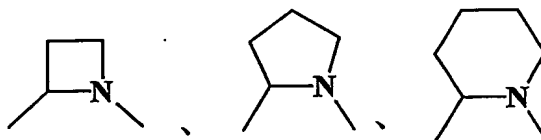
5

等が挙げられる。

一般式 (I A-3-3) における



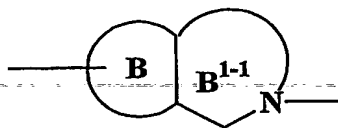
として、具体的には例えば



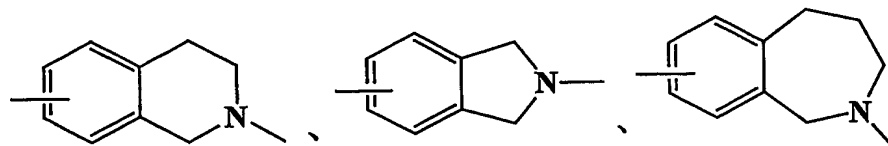
10

等が挙げられる。

一般式 (I B-1-1) における



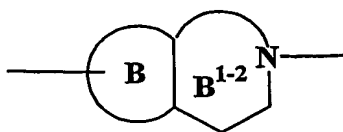
として、具体的には例えば



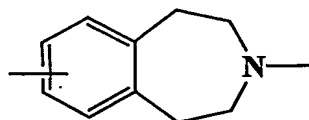
15

等が挙げられる。

一般式 (I B-1-2) における

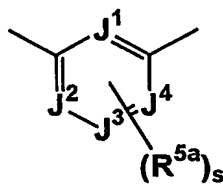


として、具体的には例えば



等が挙げられる。

- 5 医薬組成物を製造するための一般式 (I a) で示される化合物中、 $R^{1a}$ としては、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基またはハロゲン原子が好ましく、メチル基、メトキシ基、塩素原子またはフッ素原子がより好ましく； $A^a$ 環としては、C 5～7の単環炭素環が好ましく、ベンゼン環がより好ましく； $E^a$ としては、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6a}-$ が好ましく、 $-O-$ がより好ましく； $R^{2a}$ としては、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基またはハロゲン原子が好ましく、メチル基、メトキシ基、塩素原子またはフッ素原子がより好ましく； $R^{3a}$ としては水素原子、C 1～4アルキル基またはハロゲン原子が好ましく、水素原子、メチル基または塩素原子がより好ましく； $R^{4a}$ としては水素原子が好ましく； $R^{2a}$ と $R^{4a}$ が一緒になって表す
- 15 基としては $-CH_2CH_2-$ が好ましく； $G^a$ としては、 $-CONR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}CO-$ 、 $-NR^{7a}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ が好ましく、 $-CONR^{7a}-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ がより好ましく； $R^{7a}$ としては、水素原子またはC 1～8アルキル基が好ましく、水素原子またはメチル基がより好ましく； $Q^a$ としては、C 1～4アルキレン
- 20 基または





(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)が好ましく、メチレン基、エチレン基またはフェニレン基がより好ましく； $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ および $J^4$ としては、炭素原子または窒素原子が好ましく、すべて炭素原子を表すものがより好ましく； $R^{5a}$ としては、ハロゲン原子または $-COOR^{11a}$ が好ましく、塩素原子または $-COOH$ 基がより好ましく； $p$ としては、0、1または2が好ましく、0または1がより好ましく； $q$ としては、4、5または6が好ましく； $r$ としては、0または1が好ましく； $s$ としては、0または1が好ましい。

また、本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した組み合わせを含む一般式(I)の化合物がすべて好ましい。特に、本発明においては、実施例に記載した化合物、および2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]酢酸、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸、3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノ]プロパン酸、2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、2-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、3-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸または2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、N-{(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパー2-エニル}-β-アラニン、N-{[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}-β-アラニン、1-{[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}アゼチジン-3-カルボン酸、1-{[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸、N-{(2E)-3-[2-メチル-4-(3-フェニルプロポキシ)

- フェニル] プロパー 2-エニル} -  $\beta$ -アラニン、1- { (2E) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-プロペニル} ピペリジン-4-カルボン酸、1- { (2E) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-プロペニル} アゼチジン-3-カルボン酸、またはN- { 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} -  $\beta$ -アラニン、N- ( (2E) - 3- { 2-メチル-4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパー 2-エニル) -  $\beta$ -アラニン、N- ( (2E) - 3- { 4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) -  $\beta$ -アラニン、そのプロドラッグまたはそれらの塩がより好ましい。
- 10 さらに具体的な態様として、以下に示す化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグまたは実施例に記載した化合物等が挙げられる。
- (1) 4- { 3- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル} モルホリン-2-カルボン酸、(2) 4- ( (2E) - 3- { 4- [4- (4-クロロフェニル) ブチル] - 2-メチルフェニル} - 2-プロペニル) - 1-メチル
- 15 ルピペラジン-2-カルボン酸、(3) 5-オキソ-1- { [6- (5-フェニルペンタノイル) - 2-ナフチル] メチル} ピロリジン-3-カルボン酸、(4) 1- (3- { 2-メチル-4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} - 3-オキソプロピル) ピペリジン-4-カルボン酸、(5) 4-ヒドロキシ-1- (2- { 6- [ (4-イソブチルベンジル) オキシ] - 1-ナフチル} エチル) ピペリジン-4-カルボン酸、(6) 1- (2- { 5- [3- (2, 4-ジクロロフェニル) プロポキシ] - 1H-インドール-1-イル} エチル) アゼチジン-3-カルボン酸、(7) 1- ( (2E) - 3- { 4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アジリジン-2-カルボン酸、(8) N- ( { 6- [4- (3-クロロフェニル) ブトキシ] - 2-ナフチル} メチル) - N- (2-ヒドロキシエチル) -  $\beta$ -アラニン、
- 20 (9) 5- { (2E) - 3- [2-メチル-4- (4-フェニルブトキシ) フェ





- ニル] - 2-プロペニル} - 5-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサ-6  
 -カルボン酸、(10) 8- { [6- (4-フェニルプロポキシ) - 3, 4-ジヒ  
 ドロナフタレン-2-イル] メチル} - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オ  
 クタン-3-カルボン酸、(11) 1- ( {7- [4- (4-クロロフェニル)  
 5 プチル] - 4-オキソ-4H-クロメン-3-イル} メチル) ピロリジン-  
 3-カルボン酸、(12) N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) - 3, 4-  
 ジヒドロナフタレン-2-イル] メチル} -  $\beta$ -アラニン、(13) 1- ( {2  
 - [4- (2-クロロフェニル) プチル] - 1-ベンゾチエン-5-イル}  
 メチル) アゼチジン-3-カルボン酸、(14) 1- ( {2- [4- (2-ナフ  
 10 チル) プチル] - 1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル} メチル) ピペリ  
 ジン-4-カルボン酸、(15) N- (2-ヒドロキシエチル) - N- ( {5-  
 [ (7E) - 8-フェニル-7-オクテノイル] ピリジン-2-イル} メチ  
 ル) -  $\beta$ -アラニン、(16) N- ( {3- [3- (2, 4-ジメチルフェニル)  
 プロポキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン-8-イル}  
 15 メチル) -  $\beta$ -アラニン、(17) 1- { [8- (4-フェニルプロポキシ) - 2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル] メチル} ピロリジン-3  
 -カルボン酸、(18) 1- ( {2- [ (3-イソプチルベンジル) オキシ] -  
 5-オキソ-5H-ベンゾ [7] アヌレン-6-イル} メチル) アゼチジン  
 -3-カルボン酸、(19) N- [ (5-ノニル-1-ベンゾチエン-2-イル)  
 20 メチル] -  $\beta$ -アラニン、(20) 3- {4- [4- (3-フェニルプロポキシ)  
 フェニル] ピペリジン-1-イル} プロパン酸、(21) 3- [5- [4- (3  
 -シクロヘキシルプロポキシ) ベンジル] - 3, 6-ジヒドロピリジン-1  
 (2H) -イル] プロパン酸、(22) 3- [5- {3- [ (6-フェニルヘキ  
 シル) オキシ] フェニル} - 3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル]  
 25 プロパン酸、(23) 3- {4- [3- ( {5- [4- (トリフルオロメチル)  
 フェニル] ペンチル} オキシ) フェニル] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2]

-2-オクチル} プロパン酸、(24) 3-(4-{3-[3-(3-イソブチルフェニル) プロポキシ] フェニル}-2-アザビシクロ[2.2.2]-2-オクチル) プロパン酸、(25) 3-[3-(3-{2-[3-(2-フェニルエトキシ) フェニル] エトキシ} フェニル) ピペリジン-1-イル] プロパン酸、(26) 3-{4-[3-(オクチルオキシ) フェニル] ピペリジン-1-イル} プロパン酸、(27) 3-(3-{6-[2-(2-クロロ-6-メチルフェニル) エトキシ]-2-ナフチル} ピロリジン-1-イル) プロパン酸、(28) 3-(2-{4-[(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} アゼチジン-1-イル) プロパン酸、(29) 3-(3-{3-[(5-メチルヘキシル) オキシ] フェニル} アゼチジン-1-イル) プロパン酸、(30) 3-メチル-3-[6-{3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ}-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル] ブタン酸、(31) 3-(5-クロロ-6-{3-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ}-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) プロパン酸、(32) 3-[6-メトキシ-5-(オクチルオキシ)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル] プロパン酸、(33) 3-[7-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2-イル] プロパン酸、(34) 3-{7-[2-(1,1'-ビフェニル-3-イル) エチル]-8-クロロ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル} プロパン酸。

#### [異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。  
 例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキレン基、アルケニ

- レン基、アルキニレン基、アシル基およびアシルオキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E体、Z体、シス体、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R体、S体、 $\alpha$ 配置、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D体、L体、d体、l体）、クロマトグラフィー分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、およびこれらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ 配置）に結合していることを表し、  
10  は紙面の手前側（すなわち $\beta$ 配置）に結合していることを表し、 は $\alpha$ 配置、 $\beta$ 配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表し、 は、 $\alpha$ 配置と $\beta$ 配置の混合物であることを表す。

#### [塩および溶媒和物]

- 本発明化合物は公知の方法で塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性の  
15 ものが好ましい。

- 本発明化合物の塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸
- 20
- 25

塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。

本発明化合物またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は毒性のない、水溶性のものが好ましい。

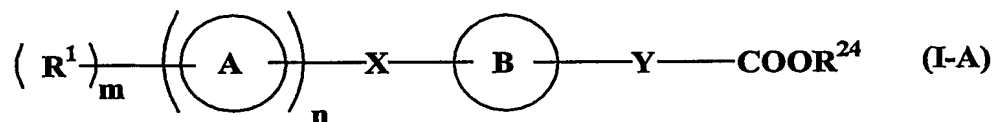
- 5 本発明化合物の溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

#### [プロドラッグ]

- 一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキ
- 10
- 15
- 20
- 25

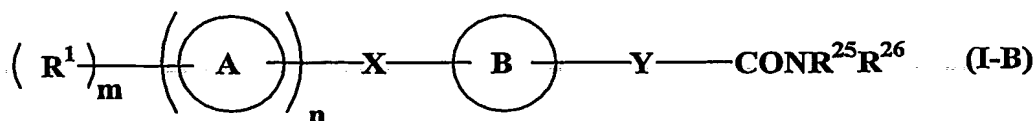
ソー 1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシル  
 オキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) 等が  
 挙げられる。これらの化合物はそれ自体の公知の方法によって製造することが  
 できる。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは水和物およ  
 5 び非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) で示される化合物  
 のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」  
 163-198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) で示される  
 化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式 (I) で示される化  
 合物は同位元素 (例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  等) 等で標識されてい  
 10 もよい。

一般式 (I) で示される本発明化合物のプロドラッグとしては、例えば一  
 般式 (I-A)

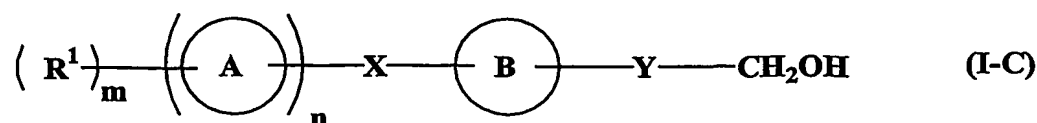


(式中、 $\text{R}^{24}$ はC 1～8アルキル基または1～2個の水酸基またはアミノ基  
 15 によって置換されたC 1～8アルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ  
 意味を表す。) で示される化合物、

一般式 (I-B)



(式中、 $\text{R}^{25}$ および $\text{R}^{26}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキ  
 20 ル基または1～2個の水酸基またはアミノ基によって置換されたC 1～8ア  
 ルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化  
 合物、または一般式 (I-C)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物等が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、溶解性および吸収性に優れ、かつ長時間薬理活性 (S1P 受容体 (特に EDG-6、好ましくは EDG-1 および EDG-6) 結合能) が持続し、しかも薬物代謝酵素の阻害が弱く、毒性も低い化合物である。これらの性質は医薬品として開発するにあたって要求される最も重要な物理的、化学的、薬学的性質であり、一般式 (I) で示される本発明化合物はこれらの条件を満たし、大変優れた医薬品となる可能性を有している [ザ・メルク・マニュアル・オブ・ダイアグノウシス・アンド・セラピー (第17版)、メルク & Co. 出版 (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed.), Merck & Co.) 参照]。

一般式 (I) で示される本発明化合物が、医薬品として有用であることは、以下に示す各種実験系、生物学的実施例に記載の方法およびそれらを適宜改良して実施できる方法により評価することができる。また、一般式 (I) で示される本発明化合物が動態学的に、例えば、血中半減期の長さ、消化管内安定性、経口吸収性、バイオアベイラビリティ等の点において優れているということは、公知の方法、例えば、「薬物バイオアベイラビリティ (評価と改善の科学)」、現代医療社、1998 年 7 月 6 日発行に記載の方法等によっても容易に評価することができる。

(I) 化合物の物性を評価する実験系

#### 本発明化合物の溶解性評価

##### [実験方法]

ラルゴ試験管にあらかじめ 37℃ (実温度計測定) に加温しておいた被験化合物を約 3 ~ 5 mg 測り取り、ここにあらかじめ水浴中で 37℃ に加温し



- ておいた溶媒(日本薬局方記載の局方第Ⅰ液、日本薬局方記載の局方第Ⅱ液、人工胆汁(0.5% (w/w) のウシ胆汁酸(シグマ社)を局方第Ⅱ液に加えて調製した。)、pH7.4 緩衝液(マッキルバイン緩衝液を4倍希釈して調製した。)、pH4.0 緩衝液(マッキルバイン緩衝液を4倍希釈して調製した。)、
- 5 精製水および生理食塩水)を、それぞれ1.5mg/mLの濃度になるように加える。37℃の恒温下で30分間攪拌後、フィルター(原則としてDISMIC-13cp、酢酸セルロース、hydrophilic、0.20μm、advantec)でろ過し、直ちにろ液を被験化合物が易溶な有機溶媒(アセトニトリルまたはメタノール)で2倍希釈し攪拌する。HPLCによる外部標準法にて濃度の算
- 10 出を行うことで、被験化合物の溶解性を評価できる。

#### 本発明化合物のイヌ経口投与時の吸収実験

##### [実験方法]

- 絶食下のビーグル成犬に、ペントガストリン(10μg/kg)を筋肉注射(i.m.)により投与し、15分後に、被験化合物を、各々水(20mL)
- 15 を用いて、経口投与する(100mg/body)。さらに、15分後に、ペントガストリン(10μg/kg)を筋肉注射(i.m.)により投与する。被験化合物を投与してから15、30分、1、2、3、4、6、8および10時間後に採血し、アセトニトリルで抽出し、高速液体クロマトグラフィー(内部標準法)により、血漿中の化合物濃度を測定する。また、得られた血漿中
- 20 の化合物濃度を用いて、血漿中濃度曲線下面積(AUC、μg·min/mL)、最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>、ng/mL)を求めることができる。

##### (II) 本発明化合物の有効性評価実験系(サイトカイン測定系)

- 本発明化合物の、サイトカイン産生に対する影響は、以下の実験系によって確認することができる。例えば、ヒト単球系細胞株であるTHP-1、ヒ
- 25 ト希釈全血、マウスまたはラットを用いた、サイトカインを誘導する物質によるサイトカイン産生系における、本発明化合物の作用をこれらの系で評価

することができる。サイトカインの1つであるTNF- $\alpha$ における産生阻害作用の評価系の例を説明する。

#### ヒト細胞株を用いたTNF- $\alpha$ 産生阻害作用

##### [実験方法]

- 5 細胞培養用96穴プレートに、10%ウシ胎児血清を含むRPMI-1640培地（以下、RPMI-1640と略記する。）を用いて、40ng/mLに調製したリポポリサッカライド（LPS；Difco #3120-25-0）、および被験化合物を含有するRPMI-1640を、共に50 $\mu$ L添加する。RPMI-1640を用いて、2
- 10  $\times 10^6$  cells/mLに調製したTHP-1（大日本製薬#06-202）細胞懸濁液を、100 $\mu$ L添加し、90分間、37℃のインキュベーター（5%CO<sub>2</sub>、95%Air）内で培養を行う。反応終了後、培養上清を回収し、産生されたTNF- $\alpha$ 量をELISAキット（Invitrogen #850090192）を用いて測定する。

- 15 TNF- $\alpha$ の産生阻害活性は、以下の式により、阻害率（%）として算出することができる。

$$\text{阻害率 (\%)} = \{(A_c - A_x) / (A_c - A_B)\} \times 100$$

$A_B$  : LPS非惹起下での測定値

$A_c$  : LPS惹起下、化合物非存在下での測定値

$A_x$  : LPS惹起下、化合物存在下での測定値

各濃度の化合物における阻害率を計算し、阻害曲線から阻害率50%を示す濃度（IC<sub>50</sub>値）を決定することができる。

#### ヒト希釈全血を用いたTNF- $\alpha$ 産生阻害作用

- 20 [実験方法]

ヒト末梢血は、健常男性ボランティアよりヘパリン加採血することにより得、採取した末梢血は、RPM1640培地（GibcoBRL製）にて、最終的に10倍希釈して使用する。

- 細胞培養用96穴プレートにリポポリサッカライド(LPS)溶液(終濃度100 ng/ml) (Bacto W. E. coli 055:B5; DIFCO Lab.製)、被験化合物の溶液および希釈全血液を添加する。混合物を37℃で、6時間インキュベーションした後、96穴プレートを遠心し、上清を回収する。上清のTNF- $\alpha$ 産生量を、ELISAキット(R&D system 製)を用いて測定する。
- 5 無処置群とLPS惹起群のTNF- $\alpha$ 量の差を100%とし、被験化合物の阻害率(%)を求め、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を算出する。

マウスにおけるTNF- $\alpha$ 産生阻害作用(静脈内投与)

[実験方法]

- 10 TNF- $\alpha$ 産生阻害活性の測定は、文献(大内和雄編集, 生物科学実験講座 12, 707頁(1994年) 廣川書店, 東京)記載の方法を適宜改良して行うことができる。例えば、雌性マウス(BALB/c, 7週齢)に各種濃度の被験化合物を静脈内投与した後、LPS(100  $\mu$ g/マウス) (Bacto W. E. coli 055:B5; DIFCO Lab. 製)を腹腔内投与する。LPS投与90分後、エーテル麻酔下にて腹部大動脈よりヘパリン加血を採取し、ただちに血漿を調製し、
- 15 -80℃で保存する。血漿中TNF- $\alpha$ 量の測定は、マウスサイトカインELISAキット(Genzyme 社製)を用いて行う。無処置群とLPS投与群の血漿中TNF- $\alpha$ 量の差を100%とし、被験化合物の阻害率(%)および50%阻害用量(ED<sub>50</sub>)を算出する。

20 マウスにおけるTNF- $\alpha$ 産生阻害作用(経口投与)

[実験方法]

- マウス(雄性C57BL/6)に、溶媒に懸濁した被験化合物を経口投与し、0.5時間後にリポポリサッカライド(LPS, 055:B5, Sigma)を60 mg/kgの用量で腹腔内投与する。対照群には溶媒のみを経口投与する。LPS
- 25 S処置60分後にエーテル麻酔下、腹部大静脈よりヘパリン加採血を行い、4℃で3分間、遠心分離(12000r.p.m.)を行うことにより血漿を得る。得ら

れた血漿サンプルは使用時まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存する。血漿中の $\text{TNF}-\alpha$ は、ELISAキット (R&D systems) を用いて定量する。

#### ラットにおける $\text{TNF}-\alpha$ 産生阻害作用 (経口投与)

##### [実験方法]

- 5 雌性Lewラット (日本チャールススリバー (株)) に、被験化合物を含む溶媒を経口投与し、2時間後にリボポリサッカライド (LPS、055:B5、Difco) を $10\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で静脈内投与する (各群5例)。対照群 (コントロール) には溶媒のみを経口投与する (5例)。LPS処置90分後にエーテル麻酔下に腹部大静脈よりヘパリン加採血を行い、遠心分離 ( $12,000\text{rpm}$ 、 $3\text{min}$ 、 $4^{\circ}\text{C}$ ) により血漿を得る。得られた血漿サンプルは使用時まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存する。血漿中の $\text{TNF}-\alpha$ は、Genzyme/Techne 社(#10516)のELISAキットを用いて定量する。
- 10

$\text{TNF}-\alpha$ の産生阻害活性は、以下の式により、阻害率 (%) として算出することができる。

$$\text{阻害率 (\%)} = \{(A_c - A_x) / A_c\} \times 100$$

$A_c$  : LPS惹起下、化合物非投与下での測定値

- 15  $A_x$  : LPS惹起下、化合物投与下での測定値

- 20  $\text{TNF}-\alpha$ の代わりに、他のサイトカインにおいても、上記した方法を適宜改良することによって、本発明化合物のサイトカイン産生に与える影響を評価することができる。例えば、 $\text{TNF}-\alpha$ のELISAキットの代わりに、市販の他のサイトカイン (例えば、 $\text{IL}-1$ 、 $\text{IL}-2$ 、 $\text{IL}-4$ 、 $\text{IL}-5$ 、 $\text{IL}-6$ 、 $\text{IL}-8$ 、 $\text{IL}-12$ 、 $\text{TGF}-\beta$ 、インターフェロン $\gamma$ 等の $\text{Th}1$ 型あるいは $\text{Th}2$ 型サイトカイン) のELISAキットを、各サイトカインに適合した時間インキュベートし、各サイトカインを誘導する物質 (例えば、ホルボール $12$ -ミリステート $13$ -アセテート (PMA)、コンカナバリンA (ConA) 等) を用いること等により、測定することが

できる。

### (III) 本発明化合物の有効性評価実験系（病態モデル）

- 本発明化合物が、アレルギー性疾患の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。例えば、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性鼻炎の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。

#### マウス遅延型皮膚炎モデル

##### [実験方法]

- 1 4週齢のBALB/cAnCrj雄性マウス（日本チャールスリバー）の腹部の毛を剃毛し、翌日、7%ピクリルクロリド（PC、東京化成工業、cat. C0307）エタノール溶液を0.1mL、剃毛部分の全面にピペットマンを用いて塗布し、感作する。その4日後に両耳介の表裏に2%PC-オリーブオイル溶液を0.02mL/耳ずつ、ピペットマンを用いて塗布し、マウス遅延型皮膚炎を惹起する。24時間後の左右両耳介の厚さをダイヤルシックネスゲージ（尾崎製作所）で測定し、平均値を算出して耳介浮腫の評価を行う。被験化合物は、惹起30分前に0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、単回経口投与または、塗布剤として投与を行う。

- なお、ハプテンとしてはピクリルクロリドの代わりに、4-エトキシメチレン-2-フェニル-2-オキサゾリン-5-オン（4-ETHOXYMETHYLENE-2-PHENYL-2-OXAZOLIN-5-ONE、オキザロン）等を用いることもできる。

#### マウスDTHモデル

##### [実験方法]

- マウス（雄性BALB/c）の腹部をバリカンで剃毛し、腹部に7%（w/v）2, 4, 6-トリニトロクロロベンゼン（TNCB）エタノール溶液（100μL）を塗布し、感作を行う。感作から7日後、マウス耳介（右耳両側）に1%（w/v）TNCBオリーブ油溶液（20μL）を塗布するこ

とにより惹起を行う。被験化合物は溶媒に溶解し、TNCB塗布前に、経口投与あるいは、右耳両側に塗布（20  $\mu$ L）する。対照群には溶媒のみを塗布する。被験化合物投与の直前およびTNCB塗布24時間後に、  
5 Dalthickness gauge（尾崎製作所）を用いてマウス耳介厚を測定し、マウス DTHモデルでの有効性の指標とする。

なお、ハプテンとしてはTNCBの代わりに、4-エトキシメチレン-2-フェニル-2-オキサゾリン-5-オン（4-ETHOXYMETHYLENE-2-PHENYL-2-OXAZOLIN-5-ONE、オキザロン）等を用いることもできる。

#### マウスハプテン連続塗布皮膚炎モデル

#### 10 [実験方法]

マウス（雄性B a l b / c）の耳介（右耳両側）に1%（w / v）TNCB溶液（アセトン：オリーブ油＝4：1）を塗布（20  $\mu$ L）し、初回感作を行う。感作から7日後、マウス耳介に1%（w / v）TNCB（アセトン：オリーブ油＝4：1）溶液を塗布（20  $\mu$ L）することにより惹起を行う（D a y 0）。さらにD a y 2、4、6、8、10、12、14、16に、D a y 0と同様の操作を繰り返す。被験化合物は溶媒に溶解し、TNCB塗布前に、経口投与あるいは、右耳両側に塗布（20  $\mu$ L）する。対照群には溶媒のみを塗布する。被験化合物投与の直前およびTNCB塗布24時間後に、  
15 Dalthickness gauge（尾崎製作所）を用いてマウス耳介厚を測定し、マウス  
20 ハプテン連続塗布皮膚炎モデルでの有効性の指標とする。

なお、ハプテンとしてはTNCBの代わりに、4-エトキシメチレン-2-フェニル-2-オキサゾリン-5-オン（4-ETHOXYMETHYLENE-2-PHENYL-2-OXAZOLIN-5-ONE、オキザロン）等を用いることもできる。  
皮膚炎を自然発症したNCマウスの自発性掻き行動に対する本発明化合物の

#### 25 抑制効果

##### [実験方法]

皮膚炎を自然発症した雄性NCマウスを用いる。マウスを観察ケージ入れ  
30分間環境に馴化させ、1時間の掻き行動を無人下にてビデオ撮影する。  
ビデオ再生によりマウスが後肢で顔、耳、頸背部およびその周辺を掻く一連  
の行動を1回の掻き行動と判定し、その回数を数える。30分毎に被験化合  
5 物または対照として0.5%メチルセルロース水溶液を合計3～5回経口投与  
する。2回目の投与直後から1～3時間ビデオ撮影を行い、マウスの掻き回  
数を数えることにより、評価することができる。

#### DNFB惹起皮膚炎BNラットの自発性掻き行動に対する抑制効果

ブラウン・ノルウェー (BN) ラットの頭皮に0.3%ジニトロフルオロベン  
10ゼン (DNFB) を反復塗布し皮膚炎を惹起させると、自発性掻き行動の増  
加が塗布後24～27時間にみられる。この掻き行動に対する本発明化合物  
の抑制効果を検討できる。

#### [実験方法]

雄性BNラットの刈毛した頭皮に、ハプテンとしてアセトン・オリーブ油  
15 混合液に溶解した0.3%DNFBを塗布する。また、非惹起群としてアセト  
ン・オリーブ油混合液を塗布する。これらを1週間後に再び頭皮に塗布し、  
その後隔日で3回の塗布を繰り返す。4回目塗布後24～27時間に、ラッ  
トを無人下にてビデオ撮影した。ビデオ再生によりラットが後肢でハプテン  
塗布部位周辺を掻く一連の行動を1回の掻き行動と判定し、その回数を数え  
20 る。3～6回目塗布後12～48時間後に被験化合物または対照として0.5%  
メチルセルロース水溶液を経口投与する。非惹起群には0.5%メチルセルロー  
ス水溶液を経口投与する。投与後30分から3時間ビデオ撮影を行い、ラッ  
トの掻き回数を数えることにより、評価することができる。

#### アレルギー性鼻炎モデル

25 [実験方法]

Crjハートレイ雄性モルモット (6週齢) に、表1に示す手順で卵白ア

ルブミン (ovalbumin) を投与することにより、アレルギー性鼻炎モデルを作製する。

表 1

日	投与量	投与経路
0	0.5 mg / 0.5 mL	腹腔内
2	1.0 mg / 0.5 mL	腹腔内
2 2	0.1% 40 $\mu$ L	点鼻 (両側)
2 4	0.2% 40 $\mu$ L	点鼻 (両側)
2 7	0.4% 40 $\mu$ L	点鼻 (両側)
3 1	0.5% 40 $\mu$ L	点鼻 (両側)
3 6	1.0% 40 $\mu$ L	点鼻 (両側)
4 1	1.0% 40 $\mu$ L	点鼻 (両側)

開始後 4 2 日目に、モルモットを麻酔下、気管にチューブを挿入し、ヒートパットで保温する。被験化合物または生理食塩水を両側に 40  $\mu$  L ずつ点鼻し、10 分後 1% 卵白アルブミンを両側に 40  $\mu$  L ずつ点鼻する。卵白アルブミン点鼻後、30 分に鼻中の水分を脱脂綿で取り除き、さらに 15 分後、重量測定した脱脂綿を鼻に 15 分間挿入する。脱脂綿の前後の重量差を鼻汁量とし、評価することができる。

10 本発明化合物が、免疫抑制作用を有することは、以下の系によって確認することができる。例えば、移植に対する拒絶反応の治療効果を有することは、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、肺、骨髄、皮膚等の移植モデルによって確認することができる。例として、心移植モデルについて、以下に示す。

#### ラット異所性心移植モデル

##### 15 [実験方法]

ラットを用いてドナーラットより心臓を摘出し、レシピエントラットの腹部に心臓を移植する。被験化合物をレシピエントラットに予防的に経口投与することにより、心臓の生着日数を評価することにより、治療的効果を測定することができる。



本発明化合物が、自己免疫性疾患の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。例えば、関節リウマチ（例えば、関節炎、変形性関節症等）の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。

## 5 ラットコラーゲン関節炎モデルに対する効果

### [実験方法]

8週齢の雌性DAラット(SLC)を使用し、実験期間中、室温 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、照明1日12時間サイクルに人工的に調整された動物室で飼育する。動物には、固形飼料(CE-2; 日本クレア)および水道水を自由摂取させ、1週間の予備飼育後、実験に使用する。コラーゲン関節炎モデルは以下の方法により作製する。すなわち、ウシII型コラーゲン(0.3%溶液、コラーゲン技術研修会; #K-41, lot.11214、以下、CIIと略す。)とフロイドの不完全アジュバント(adjuvant incomplete freund, DIDCO #0639-60、以下、IFAと略す。)を用いて、CII:生理食塩水:IFAを1:1:2の比で混和した後、超音波処理(1分間隔で20秒×3回)にてエマルジョンを調製する。このエマルジョン(0.75mg of CII/mL)をラット背部皮内に0.1mLずつ4ヶ所に投与する。さらに、追感作として1週間後に0.15mLの同エマルジョンを尾根部皮内に投与して関節炎を誘発する。被験化合物は0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁し、投与日から28日目までの間、朝および夕の1日2回、経口ゾンデを用いて胃内に強制経口投与する。関節炎の評価は、Osterman T. et al. (Inflamm. Res., 44, 258-263, 1995)の方法に準じ、関節炎の程度をスコア化する。また、プレシスモメーター(UNICOM、TK-101CMP)を用いて各個体の足容積を測定することができる。

## 25 マウスカクテル抗体惹起関節炎

### [実験方法]

- 雄性DBA/1JNCrj系マウスにタイプIIコラーゲンに対する抗体のカクテルを2mg/0.5mL/mouseの用量で静脈内投与する。さらに、3日後にリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide) を25 $\mu$ g/0.1mL/mouseの用量で腹腔内投与し、関節炎を惹起する。10日目に紅斑と腫脹の強さに応じて、四肢各々に4点満点で評点を付け評価することができる。被験化合物は等モルの0.02mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解した後、蒸留水にて希釈したものをリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide) 投与30分前から1日3回経口投与する。

#### アジュバント惹起関節炎モデル

##### 10 [実験方法]

- 7週齢のLewis雄性ラットもしくは、雌性ラットを用いて評価する。ラット左後肢容積を測定後、アジュバントとして流動パラフィンに懸濁したマイコバクテリウムブチリカム乾燥菌体 (Difco) 600 $\mu$ g/100 $\mu$ Lを右後肢足蹠皮内に注射し、アジュバント関節炎ラットを作製する。被験化合物を経口投与した群と投与しない群を比較することにより、治療的もしくは、
- 15 予防的効果を測定する。

#### アジュバント惹起関節炎モデルの疼痛反応に対する本発明化合物の抑制効果

- 慢性関節炎疼痛モデルであるアジュバント惹起関節炎モデルの疼痛反応に対する被験化合物の抑制効果を、啼鳴反応を指標として以下のように検討できる。
- 20

##### [実験方法]

- 7週齢のLewis雄性ラットを用いることができる。ラット左後肢容積を測定後、アジュバントとして流動パラフィンに懸濁したマイコバクテリウムブチリカム乾燥菌体 (Difco) 600 $\mu$ g/100 $\mu$ Lを右後肢足蹠皮内に
- 25 注射し、アジュバント関節炎ラットを作製する。アジュバント注入22日後、被験化合物経口投与前において左後肢膝関節屈曲・伸展を5回施行し、5回

- とも啼鳴した個体を実験に使用する。前日の左後肢浮腫量にもとづいて1群10匹として群分けを行い、各用量の被験化合物および対照として0.5%メチルセルロース水溶液を5 mL/kgの容量で経口投与する。投与後1、2、3および4時間に啼鳴反応の観察を行う。啼鳴反応を指標とした鎮痛効果の判定は、各観察ポイントにおいて、左後肢膝関節屈曲・伸展を5回施行し、5回とも啼鳴を発しなかった場合のみを啼鳴反応陰性とし、1ポイント以上の評価ポイントで啼鳴反応陰性を示した個体を鎮痛作用陽性とすることにより評価する。

#### ウサギ外側半月部分切除モデル

#### 10 [実験方法]

ウサギ（雌性K b s : N Z W (Healthy) 系ウサギ）を1週間予備飼育した後、以下の方法によって半月板切除の手術を施す。

- ウサギにセラクター2%注射液（0.05 mL/kg）を頸背部皮下に投与し、ネンプター注射液（20 mg/kg）を耳介辺縁静脈内に投与して、  
15 麻酔を施す。右膝を蒸留水で5倍希釈したヨードチンキで消毒する。必要に応じて、切開部分にキシロカイン注射液2%を滴下し、局所麻酔を施す。

- 次に、右後肢の膝の外側の上皮および関節包を膝蓋靱帯に対して90°に切開し、外側側副靱帯を切離し、次に、種子骨靱帯を切離する。その際、止血にはボスミン注射液を滴下する。外側半月板前方の組織と結合した組織を  
20 鉗子でつまみ、半月板を手前に引き出し、中央1/3を切除する。生理食塩注射液で術部を洗浄し、滑膜および関節包を縫合する。さらに、筋層および外皮もそれぞれ縫合する。

- 術後、感染を予防するため、結晶ペニシリンGカリウム（5000 U/animal）および硫酸ストレプトマイシン（100 mg/animal）を左後肢に筋肉内注射する。手術後7日目に解剖するまで飼育し、その間、被験化合物を、1回  
25 当たり各投与量を、1日2回投与する。

- ネンブタール注射液（40 mg/kg）を耳介辺縁静脈内に投与して麻酔を施す。その後、動物を放血致死せしめ、右の膝関節部分を採取する。膝関節を切開し、大腿骨および脛骨頭を採取する。大腿骨および脛骨頭は、10%中性緩衝ホルマリン中、室温で保存する。全サンプルの採取が終了した後、
- 5 大腿骨および脛骨頭をマスク化する。実体顕微鏡を用いて侵蝕面積の計測を行う。

統計処理方法は、対照群（vehicle）と被検化合物投与群の軟骨侵蝕面積の比較をウィリアムズ（Williams）の多重比較（EXSAS, Ver5.00）で行うことにより、評価できる。

- 10 上記実験モデルは、ヒトの変形性関節症に酷似した軟骨破壊を誘導することができ、OAモデルとして一般的に認知されたものである。

本発明化合物が、自己免疫性疾患の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。例えば、神経疾患（多発性硬化症等）、炎症性腸疾患、肝炎の予防および／または治療効果を有する

- 15 ことは、以下の系によって確認することができる。

#### EAEモデル（実験的アレルギー性脳脊髄炎）

##### 〔実験方法〕

- Lewisラットを用いて、Spinal cord、またはMOG（myelin oligodendrocyte glycoprotein）など、各種抗原を用いて、実験的アレルギー性脳髄膜炎を発症
- 20 させる。被験化合物を経口投与した群と投与しない群を比較することにより、治療的もしくは、予防的効果を測定することができる。

#### 酢酸誘発大腸炎モデル

##### 〔実験方法〕

- ディスポーザブル経口ゾンデ（マウス用）を装着した1 mLのシリンジに、
- 25 5%酢酸溶液を必要量充填する。ソムノペンチル麻酔下、雄性SD（CD）IGS系ラット（7週齢）の肛門から大腸内へ、ゾンデをその先端から5 cm

- m部位まで挿入する。挿入後、5%酢酸溶液(0.25mL)を大腸内に約10秒かけて注入する。ゾンデを引き抜き、約1分間肛門を閉じる。ディスプレイザブル経口ゾンデ(ラット用)を装着した50mLのシリンジに生理食塩液を必要量充填する。肛門から大腸内へ、ゾンデをその先端から8cm部位まで挿入する。挿入後、生理食塩液(約10mL)で腸管内を洗浄する。

被験化合物および溶媒は、大腸炎惹起30分前および惹起8時間後に各用量ずつ経口投与する。

- 惹起24時間後に解剖を行い、全大腸(肛門部位から盲腸との付け根まで)を摘出し、大腸内容物を生理食塩水で洗浄する。摘出洗浄した大腸をトリミングした後、肛門から9cm部位を切断し、切断した大腸の余分な水分を拭き取り、電子天秤を用いて湿重量を測定する。また切開した大腸の傷害面積(mm<sup>2</sup>)を画像解析により算出する。

#### TNBS誘発大腸炎モデル

##### [実験方法]

- 15 ソムノペンチル麻酔下、雄性SD(CD)IGS系ラット(7週齢)の肛門から大腸内に、フレキシブル経口ゾンデをその先端から8cm部位まで挿入し、50mg TNBS(2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸) / 20%エタノール / 0.25mL / ラットあるいは20%エタノール / 0.25mL / ラットを注入する。注入部を閉じ、約2時間静置させて大腸炎を惹起する。
- 20 また、被験化合物は惹起日の惹起30分前と8時間後に、翌日からは朝夕2回にそれぞれ経口投与する。惹起3日後、ラットをエーテル麻酔下で放血致死させ、全大腸を摘出し、大腸内容物を生理食塩水で洗浄し、大腸全長を測定する。大腸をトリミングした後、肛門から9cm部位を切断し、切断した大腸の余分な水分を拭き取り、電子天秤を用いて湿重量を測定する。

#### 25 潰瘍性大腸炎モデル

##### [実験方法]

ペントバルビタール麻酔下、Syrian 系雄ハムスター（6～7週齢）の肛門からラット用フレキシブル経口ゾンデを用いて、1%酢酸水溶液（10 ml / kg）を大腸腔内に注入し、30分間肛門部をクリッピングして大腸炎を惹起する。ノーマル群には蒸留水を同様に注入する。被験化合物は、大腸炎  
5 惹起18時間前および1時間前と、惹起6時間後の計3回経口投与する。惹起24時間後に解剖し、肛門から7 cm長の大腸をサンプリングする。腸管膜付着部位に沿って切開し、腸管内を生理食塩水（5 ml）で洗浄する。切開した大腸を写真撮影し、潰瘍面積率を算出する（全潰瘍面積×100 / 全大腸面積）。また、大腸洗浄液の上清は潜血反応に使用する。

#### 10 潰瘍性大腸炎抑制作用

##### [実験方法]

雄性C57BL/6系マウスに7%デキストラン硫酸ナトリウム（以下、DSSと略記する）水溶液を自由に飲水させる。飲水開始から1日置きに、体重およびクリニカルスコアを測定する。クリニカルスコアは下痢スコア（正  
15 常：0、軟便：2、下痢：4）および血便スコア（正常：0、出血：2、大出血：4）の合計で算出する。DSS水溶液飲水10日にエーテル麻酔下、後大静脈よりヘパリン加採血し、血球カウンターを用いてヘマトクリット値を測定する。DSS水溶液飲水0日から10日まで被験化合物を各用量で1日2回反復経口投与する。

#### 20 ガラクトサミン / LPS 惹起肝障害モデルにおけるその抑制効果

##### [実験方法]

一晚絶食させた雄性マウス（BALB/c、7～8週齢）に、各種濃度の被験化合物を経口投与する。30分後、ガラクトサミン（Galactosamine）  
（700 mg / kg）およびLPS（10 μg / kg）（Bacto W. E. coli  
25 055:B5; DIFCO Lab.製）混合液を、腹腔内投与し、肝障害を惹起する。なお、被験化合物は全て0.5%メチルセルロースに懸濁して調製する。

- 惹起 7 時間後、エーテル麻酔下にて腹部大動脈より、ヘパリン加血を採取し、ただちに血漿を調製する。肝障害の程度は、血漿中 G P T の上昇を指標に評価する。血漿 G P T は G P T 測定試薬（和光純薬製）を用い、自動分析装置にて測定する。無処置群と肝障害惹起群の血漿中 G P T 量の差を 1 0 5 0 % とし、被験化合物の阻害率（%）を算出することができる。

本発明化合物が、多臓器不全、敗血症の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。

#### 多臓器障害モデル

##### [実験方法]

- 10 約 2 4 時間絶食したラットを、ペントバルビタール（4 0 m g / k g）を腹腔内投与することにより麻酔する。両大腿静脈にカテーテル、尾静脈には翼状針を装着し、リボポリサッカライド（L P S ; 0.3 m g / k g / h）および被験化合物、あるいは対照群として被験化合物投与時の溶媒のみを任意の静脈より持続投与する。なお、投与期間中は被験動物の覚醒状態に応じて適
- 15 宜追加麻酔を行う。静脈内持続投与開始から 6 時間経過後、腹部大静脈より採血し、エラスターゼ活性、凝固線溶系のパラメータ（Fibrinogen、F D P、血小板数等）、血液生化学パラメーター（G O T、G P T、クレアチニン、B U N 等）を測定する。また、肺を摘出し、湿重量を測定するか、あるいは全身投与された蛍光標識蛋白の肺胞中への漏出を測定することにより肺障害
- 20 の指標とする。

（IV）本発明化合物の薬物代謝酵素の阻害作用および／または薬物代謝酵素の誘導阻害作用の評価実験系

#### 発現系ミクロソームを用いた C Y P 1 A 2 阻害作用

##### [実験方法]

- 25 酵素系としては、ヒトリンパ芽球様細胞で発現し調製した C Y P 1 A 2 発現系ミクロソーム（Gentest）を用い、蛍光基質には 3 - シアノー 7 - エトキ

シクマリシン (CEC、Molecular Probes) を用いる。

- 反応系としては、CYP1A2発現系ミクロソーム (0.05mg/ml)、  
MgCl<sub>2</sub> (5mmol/l) およびNADPH (1mmol/l) を含む、  
リン酸緩衝液 (100mmol/l、200μl; pH7.4) を用い、その中  
5 に、蛍光基質CEC (最終濃度10μmol/l)、および被験化合物 (最  
終濃度3、10および30μmol/l) または陽性対照阻害剤としてα-  
ナフトフラボン (最終濃度0.003 および0.01μmol/l; 東京化成) を加  
え、37℃で30分間反応させる。基質の代謝物の蛍光強度 (Ex=409  
nm、Em=409nm) を測定する (蛍光検出器: Spectra Max  
10 Gemini(Molecular Devices) )。

阻害作用は、被験化合物が基質の代謝物生成を抑えることを指標とし、阻  
害率 (%) で評価できる。

#### ヒトCYP2C9阻害作用

##### [実験方法]

- 15 佐藤らの方法 (薬物動態, Xenobio. Metabol. and Dispos., 16(2), 115-126  
(2001)) をもとに測定精度の向上および/または測定感度の改良等を加える  
ことにより、本発明化合物のCYP2C9阻害活性を評価できる。

#### ヒトCYP3A4阻害作用

##### [実験方法]

- 20 CYP3A4の阻害試験については、DRUG METABOLISM AND  
DISPOSITION. Vol.28, No.12, 1440-1448, 2000 に記載されている方法を適  
宜改善することで本発明化合物を評価できる。

- 例えば、リン酸カリウム緩衝液 (pH7.4) (最終濃度200mM) および  
塩化マグネシウム・六水和物 (最終濃度5mM)、基質 (7-ベンジルオキ  
25 シキノリン (7-BQ)、最終濃度40μM)、発現系ミクロソーム (第一  
化学薬品、最終濃度0.25mg/mL) を加えた反応混合液を調製する。この



反応混合液 100  $\mu$ l を添加した 96 ウェルプレートに、アセトニトリル濃度が 0.8% となるように水で調製した被験化合物溶液を 50  $\mu$ l 添加し、37℃で 10 分間プレインキュベーションする。さらに、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸 (NADPH、4 mM) 50  $\mu$ l を加えることにより反応を開始する。NADPH 添加時、および 30 分間のインキュベーション後に各ウェルの蛍光強度を測定し、基質の代謝物であるキノリノール (quinolinol) を励起波長 (excitation wavelength) 409 nm、蛍光波長 (emission wavelength) 530 nm で測定する。阻害率を次式によって計算し IC<sub>50</sub> 値を求めることができる。

$$10 \quad \text{阻害率(\%)} = [1 - \{(\text{被験化合物値} - \text{ブランク値}) / (\text{コントロール値} - \text{ブランク値})\}] \times 100$$

#### ヒト CYP3A4 誘導作用

##### [実験方法]

HepG2 細胞は、改変イーグル MEM 培地アール (Minimum Essential Medium Eagle (Mod.) with Earle's Salts without L-Glutamine、ICN 社、製品番号 1210254) に、1/100 量のイーグル MEM 培地用非必須アミノ酸 (Non-Essential Amino Acids For MEM Eagle (100X)、ICN 社、製品番号 1681049)、Antibiotic-Antimycotic (100X)、GIBCO 社、製品番号 15240-096)、L-グルタミン 200 mM (100X)、GIBCO 社、製品番号 25030-081) および 1/10 量のウシ胎仔血清 (Fetal Bovine Serum、Sigma 社、製品番号 F9423) を混和した培地 (MEM (+)) を用いて、37℃、5% CO<sub>2</sub> インキュベーターで培養する。2~3 日に一度培地交換を行い、1 週間に一度、コンフルエントになるまで培養した細胞の約 1/5 を継代する。225 cm<sup>2</sup> 培養フラスコでほぼコンフルエントになるまで培養した HepG2 細胞を、24 穴プレート (IWAKI 社、製品番号 3820-024) に 5 × 10<sup>4</sup> 個/MEM (+) 500  $\mu$ L/穴になるように播種し、37℃、5%

CO<sub>2</sub>インキュベーターで2日間培養した後、以下の形質導入を行う。すなわち、24穴プレート1穴当たり、MEM (100 μL) に、自家調製したhPXRベクター (10 ng)、CYP3A4ベクター (200 ng) およびpRL-TKベクター (200 ng) を混和した溶液に、予め調製したTfx (登録商標) -20試薬 (0.75 μL、Promega 社、製品番号E2391、取扱説明書に従って調製) を添加し、数回転倒混和した後に、室温で15分間放置する (DNA・リボソーム混合液)。2日間培養した細胞を、PBS (-) で1回洗浄した後 (1穴あたり1 mL)、調製したDNA・リボソーム混合液 (100 μL) を添加し、1時間、37℃、5%CO<sub>2</sub>インキュベーターで培養後、MEM (+) (440 μL/穴) および被験化合物 (1%DMSOを含むMEM (+) で終濃度の10倍に調製したもの、60 μL/穴) を添加し、37℃、5%CO<sub>2</sub>インキュベーターで2日間培養する。被験化合物添加後2日間培養した細胞を、PBS (-) (1穴あたり1 mL) で1回洗浄した後、細胞溶解バッファー (Passive Lysis Buffer (PLB)、100 μL/穴) を添加し、室温で15分間以上放置する (細胞溶解液)。調製した細胞溶解液のうち20 μL/穴を96穴ホワイトプレート (パーキンエルマー社、製品番号23300) に移し替え、ルミノメーター (ベルトールドジャパン社、Microumat LB96P) を用いて、ルシフェラーゼアッセイ試薬 II (Luciferase Assay Reagent II (LAR II)、100 μL/穴) を添加後2~14秒間、ストップ&グロー試薬 (Stop&Glo Reagent、100 μL/穴) を添加後2~14秒間、各々の化学発光を測定する。添付試薬 (PLB、LAR II およびストップ&グロー試薬) の調製方法および操作手順については、デュアルルシフェラーゼレポーターアッセイシステム (Dual-Luciferase<sup>®</sup> Reporter Assay System、Promega 社、製品番号E1910) の取扱説明書に従うことによって行う。

CYP3A4誘導活性は、陽性対照薬としてリファンピシン (10 μmo

1 / L) 使用時のCYP3A4転写活性の上昇を100%として計算する。

(V) 本発明化合物の毒性評価実験系

#### 変異原性試験

- 本発明化合物の変異原性については、「安衛法における変異原性試験—テストガイドラインとGLP—（労働省安全衛生部化学物質調査課編、中央労働災害防止協会、1991年刊） 第4章」に記載の方法に従って評価することができる。

#### ラット単回急性毒性作用

- 6週齢のCrj:CD(SD)系雌雄ラットに、被験化合物を単回静脈内または単回経口投与し、溶媒投与群と比較して毒性検討を行うことができる。一般状態観察、自発運動観察等、基本的な毒性評価を行うことにより評価できる。

#### ラット心毒性作用（徐脈）

- SDラットを用い、麻酔下で頸静脈および頸動脈（あるいは大腿静脈および大腿動脈）にカテーテルを挿入した。動脈カニューレの先端を圧トランスデューサー（DX-100, 日本光電）に接続し、ひずみ圧力用アンプ（AP-641G, 日本光電）を介して血圧を、また瞬時心拍計ユニット（AT-601G, 日本光電）を介して心拍数をそれぞれ測定した。麻酔下にて、または、覚醒を促して覚醒下にて、被験物質を静脈内投与または、経口投与して血圧および心拍数の変動を測定した。

#### 本発明化合物のhERG $I_{Kr}$ 電流に対する作用の評価

##### [実験方法]

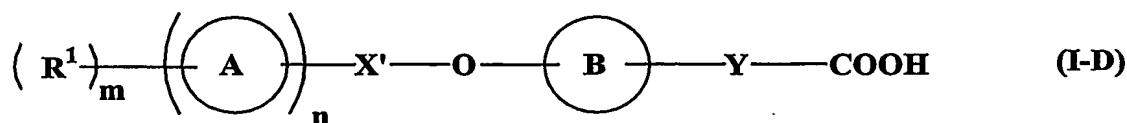
- Zouらの報告（バイオフィジカル・ジャーナル（Biophys. J.）, 74巻, 230-241頁（1998年））に従い、ヒト ether-a-go-go-related gene（hERG）を過剰発現したHEK293細胞を用いて、脱分極パルスに続く再分極パルスによって誘導されるhERG  $I_{Kr}$ 電流の最大テール電流を

パッチクランプ法で測定し、被験物質適用前の最大テール電流に対する被験物質適用10分後の変化率（抑制率）を算出する。被験物質による  $I_{Kr}$  電流に対する影響はこの抑制率をもとに評価できる。

〔本発明化合物の製造方法〕

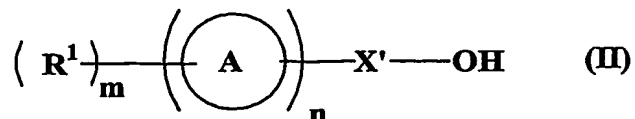
- 5 一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば WO02/092068 号パンフレット、シンセティック・コミュニケーションズ (Synth. Commun.), 33 巻, 19 号, 3347 頁（2003 年）、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（第2版）（Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Ed.）
- 10 (Richard C. Larock 著, John Wiley & Sons Inc.(1999)) 等に記載の方法、あるいは以下に示す方法および／またはそれに準じた方法、または実施例記載の方法を適宜改良して組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式（I）で示される化合物の塩として記載
- 15 したものが用いられる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Xが環Bと酸素を介して結合している化合物、すなわち一般式（I-D）



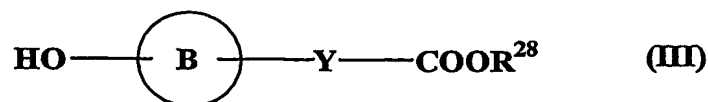
- （式中、X' は結合手または主鎖の原子数 1～7 のスペーサーを表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物は、以下に示す（1）あるいは（2）の方法によって製造することができる。
- 20

（1） 一般式（I-D）で示される化合物は、一般式（II）



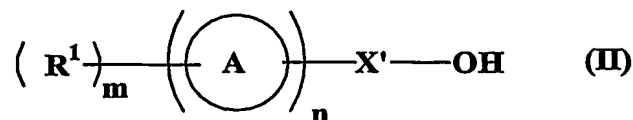
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物と、一

般式 (III)

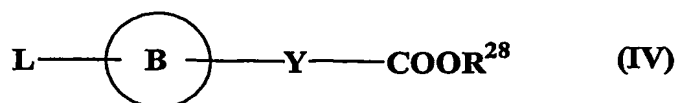


(式中、R<sup>28</sup>は水素原子、またはカルボキシ基の保護基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を光延反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。この光延反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' -（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1, 1' -アゾビス（N, N-ジメチルホルムアミド）等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、0～60℃で反応させることにより行われる。また、カルボキシ基の保護基の脱保護反応は、公知の方法、例えば WO02/092068 号パンフレットに記載の方法、それに準じた方法および／またはプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）（T.W.Greene 著, John Wiley & Sons Inc, (1999)）に記載された方法を用いて行うことができる。カルボキシ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。

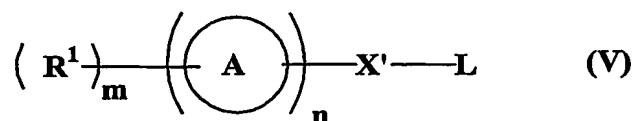
(2) 一般式 (I-D) で示される化合物は、一般式 (II)



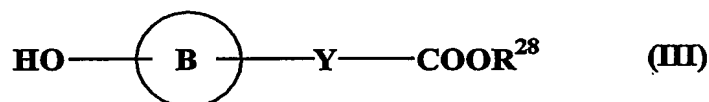
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と、一般式 (IV)



(式中、Lはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基(OMs基)、トル  
 エンスルホニルオキシ基(OTs基)、トリフルオロメタンスルホニルオキ  
 シ基(OTf基)、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルス  
 5 ルホニル基、ヒドロキシスルホニル基等の脱離基を表し、その他の記号は前  
 記と同じ意味を表す。)で示される化合物、あるいは、一般式(V)



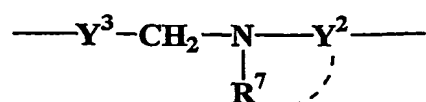
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と、一  
 般式(III)



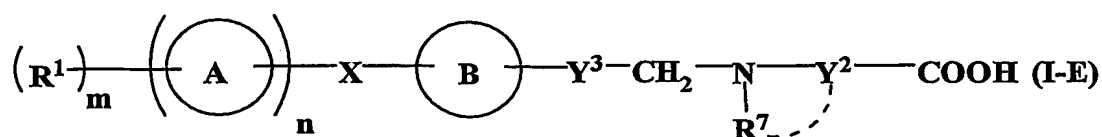
10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物をそれ  
 ぞれエーテル化反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで  
 製造できる。このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒(N,N-  
 ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメ  
 15 タン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エー  
 テル等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、  
 水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸  
 化カルシウム等)もしくは炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セ  
 シウム等)またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0~100℃  
 20 で反応させることにより行われる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準  
 じて行うことができる。

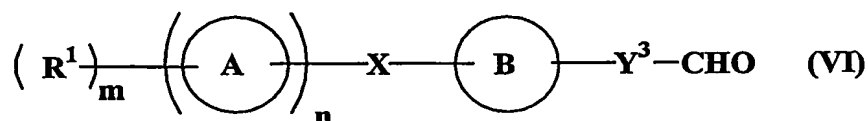
一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Yが



- (式中、Y<sup>2</sup>およびY<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し(ただし、Y<sup>2</sup>とY<sup>3</sup>の主鎖の原子数の総数は8を超えないものとする。)、R<sup>7</sup>は水素原子または置換基を表すか、Y<sup>2</sup>で示されるスペーサーの原子1つはR<sup>7</sup>と一緒にあって、置換基を有していてもよい複素環を形成してもよい。)である化合物、すなわち一般式(I-E)

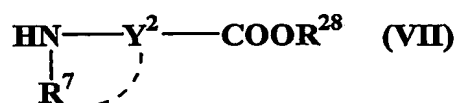


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、一般式(VI)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と、一般式(VII)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。この還元的アミノ化反応は、公知であり、例えば、有機溶媒(N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒)中、有機酸(酢酸等)存在下または非存在下あるいは、有機塩基(トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム等)存在下または非存在下、還元剤(トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等)を用いて、0～100℃の温度で反応させることにより行われる。

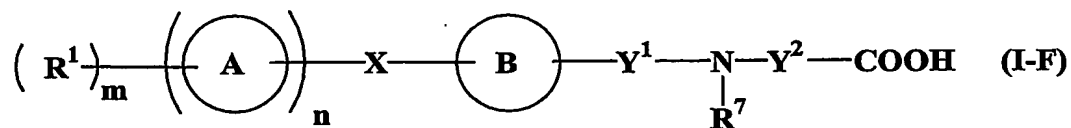
保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行うことができる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Yが

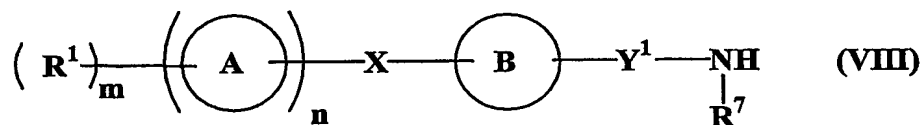


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) である化合物、すなわち

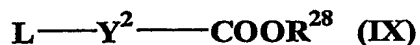
5 一般式 (I-F)



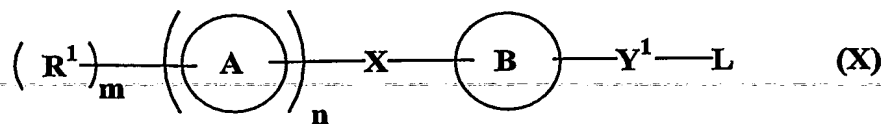
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物は、一般式 (VIII)



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と、一般式 (IX)

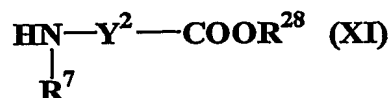


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物、あるいは一般式 (X)



15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と、一般式 (XI)



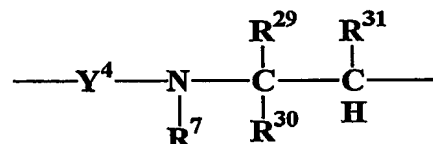
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物をそれぞれアルキル化反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することに

20

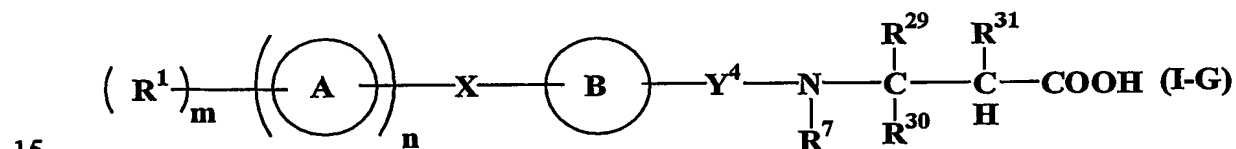


より製造できる。このアルキル化反応は公知であり、例えば有機溶媒（N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）もしくは炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0～100℃で反応させることにより行われる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行うことができる。

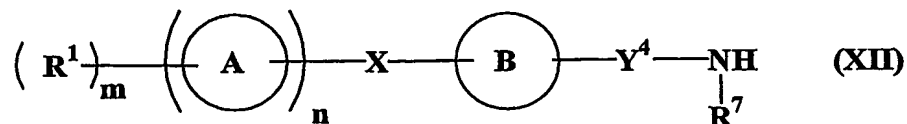
- 10 一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Yが



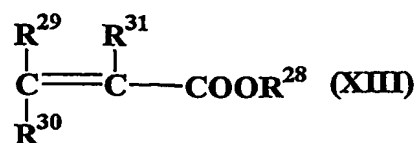
（式中、Y<sup>4</sup>は結合手または主鎖の原子数1～7のスペーサーを表し、R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>およびR<sup>31</sup>はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。）である化合物、すなわち一般式（I-G）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物は、一般式（XII）



- 20 一般式（XIII）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物をアミンの付加反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。このアミンの付加反応は公知であり、例えば有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等）中もしくは無溶媒で、 $-78^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させることにより行われる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行うことができる。

本発明において、原料として用いられる一般式 (II) ～ (XIII) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前記手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行ってもよい、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

#### [医薬品への適用]

S1P受容体（特にEDG-6、好ましくはEDG-1およびEDG-6）結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。EDG-1の結合様式として好ましくは、作動（アゴニスト）作用である。

一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩、その溶媒和物、またはそ

これらのプロドラッグは、EDG-6結合能を有する化合物であり、かつ長時間薬理活性が持続することから、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、遺伝病等の予防および／または治療薬として有用である。

また本発明化合物の一部はEDG-6結合能に加えてさらにEDG-1アゴニスト作用を有することにより、免疫抑制作用を有し、また長時間薬理活性が持続することから、移植に対する拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患等の予防および／または治療薬としてより有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

- 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠等が含まれる。このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。
- 舌下錠は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、膨潤剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等）、膨潤補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）、安定剤、溶解

- 補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、
- 5 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セル
- 10 ロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、付着剤（ヒドロキシプロ
- 15 ピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアールガム等）、付着補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）、安定剤、溶解
- 20 補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよい
- 25 し、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔

- 内速崩壊錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等）、可塑剤（ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等）を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、Ｌ-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、分散補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）、安定剤、溶解補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また２以上の層で被覆していてもよい。
- また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

- 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤

等を含有していてもよい。

- 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質
- 5   を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

- 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（ミリスチン酸、パルミチン酸、ステ
- 10   アリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレスン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化
- 15   水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単
- 20   独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコ
- 25   ール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロ

- ース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

- 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選



ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または２種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。

- 5  例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または２種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。
- 10  噴霧剤、吸入剤、スプレー剤およびエアロゾル剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えばUS2,868,691号およびUS3,095,355号に詳しく記載されている。
- 15  非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および
- 20  それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート８０（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注
- 25  射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、

用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（登録商標）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等を必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）

が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

一般式（I）で示される本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また時間差による投与は、一般式（I）で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

- 一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤の併用剤は、本明細書中に例示したもの
- に限定されない。また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤の併用剤には、本明細書中に示したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定

されず、一般式 (I) で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。例えば、EDG-6 アゴニストの適応疾患である移植の拒絶反応の予防および／または治療効果の補完および／または増強のために用いるものとして、他の免疫抑制薬、抗生

5 物質等が挙げられる。自己免疫性疾患の予防および／または治療に用いるものとしては、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs、遅効性抗リウマチ薬)、他の免疫抑制薬、T細胞阻害薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1阻害薬、IL-6阻害薬 (抗IL-

10 -6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む)、TNF- $\alpha$ 阻害薬 (抗TNF- $\alpha$ 抗体等の蛋白質製剤を含む)、インターフェロン $\gamma$ 作動薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬等が挙げられる。EDG-6アゴニストはこれらの方法と併用して用いることができる。また、アレルギー性疾患の予防および／または治療効果の補完および／または増強のために用

15 いるものとしては、例えばアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制薬、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド-2受容体刺激薬

20 等が挙げられる。

免疫抑制薬としては、例えば、アザチオプリン (商品名：イムラン、アザニン)、ミゾリビン (商品名：プレディニン)、メトトレキサート (商品名：メトトレキセート、リウマトレックス)、ミコフェノール酸モフェチル (商品名：セルセプト)、シクロホスファミド (商品名：エンドキサンP)、シ

25 クロスポリンA (商品名：ネオーラル、サンディミュン)、タクロリムス (FK506、商品名：プロGRAF)、シロリムス (ラパマイシン)、エベロリ

ムス（商品名：サーティカン）、プレドニゾロン（商品名：プレドニン）、メチルプレドニゾロン（商品名：メドロール）、オルソクロンOKT3（商品名：モロナブCD3）、抗ヒトリンパ球グロブリン（ALG、商品名：アールブリン）、デオキシスパーガリン（DSG、塩酸グスペリムス、商品名：5 スパニジン）等が挙げられる。

抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水合物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の10 抗生薬としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

ステロイド薬としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、15 ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブ20 ロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチ35 ゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナ

トリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデス

G、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

- 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs、遅効性抗リウマチ薬) としては、
- 5 例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、プシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、レフルノミド等が挙げられる。

- 消炎酵素薬としては、例えば、塩化リゾチーム、プロメライン、プロナーゼ、セラペプターゼ、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ配合剤等
- 10 が挙げられる。

軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

- プロスタグランジン類 (以下、PGと略記する。) としては、PG受容体
- 15 アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体 (EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体 (DP、CRTH2)、PGF受容体 (FP)、PGI受容体 (IP)、TX受容体 (TP) 等が挙げられる。

- プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピ
- 20 リジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ビプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシ
- 25 ンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等が挙げられる。

IL-1阻害薬（ヒトIL-1レセプターアンタゴニスト等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、アナキンラ等が挙げられる。

IL-6阻害薬（抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、MRA等が挙げられる。

- 5 TNF- $\alpha$ 阻害薬（抗TNF- $\alpha$ 抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害薬であるロリプラム、シロミラスト（商品名アリフロ）、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト（BY-217）、シパムフィリン（BRL-61063）、アチゾラム（CP-80633）、SCH-351591、  
10 YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485、ONO-6126等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノ  
15 ラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタ  
20 ジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

#### 〔毒性〕

本発明化合物の毒性は低いものであり、医薬として使用するために十分に  
25 安全であると判断できる。

#### 〔発明の効果〕



S 1 P受容体（特にEDG-6、好ましくはEDG-1およびEDG-6）結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、EDG-6結合能を有する化合物であり、かつ長時間薬理活性が持続することから、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および／または治療薬として有用である。

また本発明化合物の一部はEDG-6結合能に加えてさらにEDG-1アゴニスト作用を有することにより、免疫抑制作用を有し、また長時間薬理活性が持続することから、移植に対する拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患等の予防および／または治療薬としてより有用である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。TLCに用いたアンモニア水は市販の28%アンモニア水を用いた。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。MSは、特に記載していなければESI（エレクトロスプレーイオン）法を用い、陽イオン（p o s .）のみの検出を行った。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行うコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、Advanced

Chemistry Development Inc.社製) またはA C D / N a m e バッチ (登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製) を用いるか、または、I U P A C 命名法に準じて命名したものである。

実施例 1 : メチル 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロ

5 パノエート

メチル 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) プロパノエート ( 2 . 5 0 g )  
および 3 - フェニルプロパン - 1 - オール ( 2 . 8 m L ) のテトラヒドロフ  
ラン ( 7 0 m L ) 溶液に室温でトリフェニルホスフィン ( 5 . 4 6 g ) を加  
え、ジエチルアゾジカルボキシレート ( 9 . 4 m L ; 4 0 % トルエン溶液)  
10 を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 0 : 1 → 5 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 3 . 0 2 g ) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.09 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.89 (t,  
15 2H), 3.67 (s, 3H), 3.94 (t, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

実施例 2 : 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロパナール

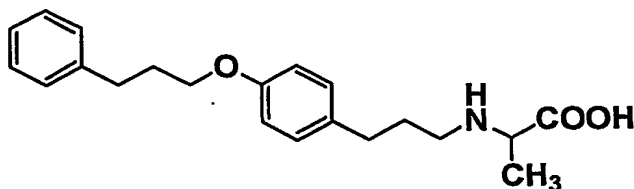
実施例 1 で製造した化合物 ( 1 . 0 g ) の無水ジクロロメタン ( 1 5 m L )  
溶液に - 7 8 °C で水素化ジイソブチルアルミニウム ( 3 . 5 m L ; 0 . 9 5  
20 M n - ヘキサン溶液) を滴下し、 - 7 8 °C で 3 0 分間攪拌した。反応混合物にメタノール ( 0 . 5 m L ) を滴下し、室温で 4 0 分間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1 → 6 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 6 1 4 m g ) を得た。

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.09 (m, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.90 (t, 2H), 3.94 (t,

2H), 6.82 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 9.82 (t, 1H)。

実施例 3 : N- { 3- [ 4- ( 3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } アラニン



- 5     アラニン (7.1 mg) のメタノール (0.30 mL) 懸濁液に室温で水酸化ナトリウム (3.4 mg) を加え、実施例 2 で製造した化合物 (30 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物に 0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (4.0 mg) を加え、0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (14 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 15   <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.23 (d, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 3.14 (q, 1H), 3.91 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.23 (m, 5H)。

実施例 3 (1) ~ 3 (38)

- 20   アラニンの代わりに相当するアミン化合物、および実施例 2 で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例 3 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換し、以下の化合物を得た。

実施例 3 (1) : N- { 3- [ 4- ( 3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } グリシン

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  2.03 (m, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.18 (m, 7H)。

実施例 3 (2) : 4-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル} アミノ) ブタン酸

5     TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.83 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.19 (m, 7H)。

10    実施例 3 (3) : 5-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル} アミノ) ペンタン酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

15     $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.66 (m, 4H), 2.03 (m, 4H), 2.21 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 3.92 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.18 (m, 7H)。

実施例 3 (4) : 2-メチル-N-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル} アラニン

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

20     $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  :  $\text{CD}_3\text{OD}$  = 5 : 1) :  $\delta$  1.34 (s, 6H), 1.89 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 3.87 (t, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.20 (m, 2H)。

実施例 3 (5) : N-({3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル} バリン

25    TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$ ):  $\delta$  0.94 (m, 6H), 1.89 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 3.13 (d, 1H), 3.86 (t, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.20 (m, 2H)。

実施例 3 (6) : N- { 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } フェニルアラニン

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$ ):  $\delta$  1.72 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.89 (d, 2H) 7.16 (m, 10H)。

実施例 3 (7) : N- { 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } セリン

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$ ):  $\delta$  2.10 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.44 (t, 1H), 3.93 (m, 4H), 6.84 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

実施例 3 (8) : N- { 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } ホモセリン

TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$ ):  $\delta$  1.99 (m, 6H), 2.57 (t, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.20 (m, 2H)。

実施例 3 (9) : 2-ヒドロキシ-3- ( { 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } アミノ) プロパン酸

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 5 : 1) : δ 2.06 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.03 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

実施例 3 (10) : 2-メチル-N- { 3- [ 4- ( 3-フェニルプロポキシ) フェニル ] プロピル } セリン

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 5 : 1) : δ 1.34 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.54 (d, 1H), 3.94 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

実施例 3 (11) : N- { [ 6- ( 3-フェニルプロポキシ ) - 2-ナフチル ] メチル } グリシン

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 5 : 1) : δ 2.19 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.44 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.82 (d, 1H)。

実施例 3 (12) : 4- ( { [ 6- ( 3-フェニルプロポキシ ) - 2-ナフチル ] メチル } アミノ ) ブタン酸

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 5 : 1) : δ 1.84 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.13 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.43 (dd, 1H), 7.76 (m, 3H)。

実施例 3 (13) : 2-ヒドロキシ-3-( {[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル] メチル} アミノ) プロパン酸

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5:1$ ) :  $\delta$  2.19 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.11 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 4.09 (m, 3H), 4.23 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.44 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.82 (s, 1H)。

実施例 3 (14) : N- { (2E) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー 2-エニル } -  $\beta$ -アラニン

- 10 TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  2.07 (m, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.76 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 6.12 (dt, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.20 (m, 5H), 7.39 (d, 2H)。

- 15 実施例 3 (15) : 1- { 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } アゼチジン-3-カルボン酸 酢酸塩

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.71-1.92 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.32-3.46 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 4.09-4.26 (m, 4H), 6.79-6.88 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.14-7.29 (m, 5H)。

実施例 3 (16) : 1- { 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } プロリン

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.82-2.19 (m, 7H), 2.32-2.48 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.96-3.16 (m, 2H), 3.15-3.29 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 1H), 3.80

(dd, 1H), 3.91 (t, 2H), 6.76-6.90 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.14-7.35 (m, 5H)。

実施例 3 (17) : 1- { 3- [ 4- ( 3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} ピロリジン-3-カルボン酸

5 TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.92-2.12 (m, 4H), 2.13-2.38 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.22-3.47 (m, 3H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.16-7.33 (m, 5H)。

10 実施例 3 (18) : 1- { 3- [ 4- ( 3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} ピペリジン-2-カルボン酸

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.44-1.64 (m, 1H), 1.65-1.91 (m, 4H), 1.97-2.12 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 1H), 2.49-2.70 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.83-3.06 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 6.77-6.87 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.14-7.31 (m, 5H)。

実施例 3 (19) : 1- { 3- [ 4- ( 3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} ピペリジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.66-1.99 (m, 4H), 1.99-2.15 (m, 4H), 2.57-2.71 (m, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.88-3.39 (m, 6H), 3.92 (t, 2H), 6.77-6.89 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 5H)。

実施例 3 (20) : 1- { 3- [ 4- ( 3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} ピペリジン-4-カルボン酸

25 TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.78-2.15 (m, 8H), 2.31-2.47 (m, 1H), 2.63 (t, 2H),



2.78 (t, 2H), 2.88-3.08 (m, 4H), 3.34-3.50 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.79-6.88 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.14-7.31 (m, 5H)。

実施例 3 (21) : N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル} -β-アラニン

5 TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.14-2.24 (m, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18-7.33 (m, 6H), 7.43 (dd, 1H), 7.75-7.82 (m, 3H)。

10 実施例 3 (22) : N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル} -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.09-2.19 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.30-3.34 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.91 (s, 1H)。

実施例 3 (23) : 1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル} アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

20 TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.09-2.19 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 4.28-4.38 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 7H), 7.45 (dd, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.90 (s, 1H)。

25 実施例 3 (24) : 1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル} ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.75-1.93 (m, 2H), 2.09-2.27 (m, 4H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.93 (s, 1H)。

実施例 3 (25) : N- { (2E) - 3 - [ 2-メチル-4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル ] プロパ-2-エニル } - $\beta$ -アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

4) ;

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.99-2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.74-2.81 (m, 4H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.02 (dt, 1H), 6.71-6.76 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.12-7.29 (m, 5H), 7.44 (d, 1H)。

実施例 3 (26) : N- ( (2E) - 3 - { 2-メチル-4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ ] フェニル } プロパ-2-エニル ) - $\beta$ -アラニン 塩

15 酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

4) ;

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.44-1.55 (m, 2H), 1.61-1.84 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.82 (d, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.02 (dt, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.10-7.26 (m, 5H), 7.43 (d, 1H)。

実施例 3 (27) : 1- { (2E) - 3 - [ 4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル ] - 2-プロペニル } ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

25 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.81-2.16 (m, 6H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.79 (t, 2H),

2.90-3.07 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.07-6.18 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.11-7.29 (m, 5H), 7.41 (d, 2H)。

実施例 3 (28) : 1-[(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-2-プロペニル]アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

5 TLC: Rf 0.10 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.01-2.12 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 4H), 4.23-4.40 (m, 4H), 5.97-6.09 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 3H), 7.11-7.28 (m, 5H), 7.40 (d, 2H)。

10 実施例 3 (29) : N-( (2E)-3-{4-[ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} -2-プロペニル) -β-アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.41-1.57 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.11 (dt, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.08-7.30 (m, 5H), 7.39 (d, 2H)。

実施例 3 (30) : N-( {6-[ (5-フェニルペンチル) オキシ] -2-ナフチル} メチル) -β-アラニン 塩酸塩

20 TLC: Rf 0.17 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.48-1.63 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.18-3.42 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.07-7.29 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H)。

実施例 3 (31) : 1-( {6-[ (5-フェニルペンチル) オキシ] -2

－ナフチル} メチル) アゼチジン－3－カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.46-1.64 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.58-3.76 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 4.26-4.39 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 7.06-7.29 (m, 7H), 7.45 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H)。

実施例 3 (32) : 1－( { 6－[ (5－フェニルペンチル) オキシ] －2－ナフチル} メチル) ピペリジン－4－カルボン酸 塩酸塩

10 TLC : Rf 0.16 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.46-1.64 (m, 2H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.10-2.32 (m, 2H), 2.55-2.74 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.98-3.23 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.07-7.30 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.90-7.97 (m, 1H)。

実施例 3 (33) : N－{ [ 6－(4－フェニルブトキシ) －2－ナフチル] メチル} －β－アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.78-1.95 (m, 4H), 2.64-2.79 (m, 4H), 3.23-3.36 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.09-7.31 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H)。

実施例 3 (34) : 1－{ [ 6－(4－フェニルブトキシ) －2－ナフチル] メチル} アゼチジン－3－カルボン酸 塩酸塩

25 TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.79-1.94 (m, 4H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 2H), 4.22-4.42 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 7.08-7.30 (m, 7H), 7.46 (dd, 1H), 7.83 (t, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H)。

実施例 3 (35) : 1- { [6- (4-フェニルブトキシ) - 2-ナフチル]

5 メチル} ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) 。

実施例 3 (36) : N- ( {6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ]  
- 2-ナフチル} メチル) -  $\beta$ -アラニン 塩酸塩

10 TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.03-2.24 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.25-3.36 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.16-7.30 (m, 6H), 7.50 (dd, 1H), 7.83 (t, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H)。

15 実施例 3 (37) : 1- ( {6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ]  
- 2-ナフチル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.05-2.21 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.60-3.79 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 4.24-4.40 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 7.17-7.31 (m, 6H), 7.46 (dd, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H)。

実施例 3 (38) : 1- ( {6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ]  
- 2-ナフチル} メチル) ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

25 TLC : Rf 0.15 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.72-1.97 (m, 2H), 2.03-2.32 (m, 4H), 2.52-2.71

(m, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.95-3.20 (m, 2H), 3.47-3.69 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.13-7.32 (m, 6H), 7.52 (dd, 1H), 7.76-7.90 (m, 2H), 7.90-7.99 (m, 1H)。

5 実施例4: tert-ブチル N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロ  
ピル]-β-アラニエート

4-(3-アミノプロピル)フェノール (1.83 g) のメタノール (25 mL) 溶液に室温で tert-ブチル アクリレート (1.7 mL) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=3:1) で  
 10 精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g) を得た。

TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.79 (m, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.99 (d, 2H)。

15 実施例5: tert-ブチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N  
-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-β-アラニエート

実施例4で製造した化合物 (1.55 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に0℃でジ-tert-ブチルジカーボネート (1.15 g) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1→3:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.  
 20 57 g) を得た。

TLC: Rf 0.45 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (m, 18H), 1.79 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.03 (d, 2H)。

25 実施例6: tert-ブチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-N  
-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}-β-ア

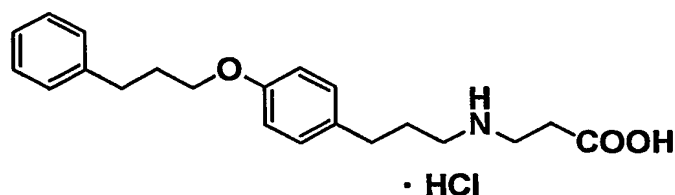
ラニエート

実施例 5 で製造した化合物 (3.6 g) のジメチルホルムアミド (36 mL) 溶液に室温で炭酸カリウム (4.20 g) を加え、(3-ブロモプロピル) ベンゼン (2.31 mL) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物  
 5 を氷水に加え、混合溶媒 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ; 2 回) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1 → 4 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (4.44 g) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.43 (s, 18H), 1.81 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

実施例 7 : N- { 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ ) フェニル ] プロピル } - β - アラニン 塩酸塩  
 15



実施例 6 で製造した化合物 (4.68 g) の 1, 4-ジオキサン (9 mL) 溶液に室温で 4 N 塩化水素 - 1, 4-ジオキサン 溶液 (38 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。析出物をろ取後、乾燥することにより、下記物性値を  
 20 有する標題化合物 (2.87 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.02 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.20

(m, 5H)。

実施例 8 ～ 8 (3)

(3-プロモプロピル) ベンゼンの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 6 → 実施例 7 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換し、以下の化合物を得た。

実施例 8 : N-(3-{4-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00 (m, 4H), 2.69 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.82 (m, 4H), 7.11 (m, 4H)。

実施例 8 (1) : N-(3-{4-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン 酢酸塩

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.90 (s, 3H), 2.02 (m, 4H), 2.47 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.84 (m, 3H), 7.12 (d, 2H)。

実施例 8 (2) : N-(3-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.02 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.25 (d, 2H)。

実施例 8 (3) : N-(3-{4-[ (7-クロロキノリン-2-イル) メ



トキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.84 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.66 (s, 2H)。

実施例 9 : メチル N- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -N- (トリフルオロアセチル) -β-アラニエート

チラミン (3.0 g) のメタノール (40 mL) 溶液にメチル アクリレート (0.98 mL) のメタノール (5.0 mL) を室温で滴下し、室温で 13 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンで共沸した。残渣をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、0℃でトリフルオロ酢酸無水物 (4.6 mL) およびピリジン (2.6 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム (30 mL) を加えた。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水および 1 N 塩酸で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.43 g) を得た。

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 : 1 : 0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.63 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.90-2.96 (m, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 6.71 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 8.83 (s, 1H)。

実施例 10 : メチル N- (2- {4- [ (3-フェニルプロパー 2-イニル) オキシ] フェニル} エチル) -N- (トリフルオロアセチル) -β-アラニエート

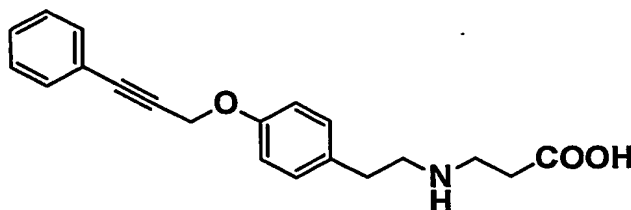
メチル 3- (4-ヒドロキシフェニル) プロパノエートの代わりに実施

例 9 で製造した化合物、および 3-フェニルプロパン-1-オールの代わりに 3-フェニルプロパン-2-イン-1-オールを用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.55 (t, 1.2H), 2.68 (t, 0.8H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.51-3.70 (m, 4H), 3.67-3.70 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.93-7.04 (m, 2H), 7.08-7.19 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.39-7.47 (m, 2H)。

実施例 11 : N-(2-{4-[(3-フェニルプロパン-2-イニル) オキシ] フェニル} エチル) - $\beta$ -アラニン



10

実施例 10 で製造した化合物 (39 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (0.5 mL) の混合溶液に室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加えて、3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : ギ酸 = 15 : 1 : 0.5) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (18 mg) を得た。

15

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : ギ酸 = 10 : 1 : 0.5) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  2.48 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.11-3.26 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 2H)。

20 実施例 12 ~ 12 (2)

メチル 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロパノエートの代わりに相当するアルコール化合物、および 3-フェニルプロパン-1-オールに相当するアルコール化合物を用いて、実施例 1 → 実施例 11 と同様の操作

に付すことにより、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換し、以下の化合物を得た。

実施例 12 : N- [2- (4- { [ (2E) - 3-フェニルプロパー 2-エニル] オキシ} フェニル) エチル] -β-アラニン ギ酸塩

- 5     TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : ギ酸 = 10 : 1 : 0.5) ;  
       <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.52 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.14-3.27 (m, 4H), 4.69 (dd, 2H), 6.43 (dt, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.14-7.26 (m, 3H), 7.30 (t, 2H), 7.41 (d, 2H), 8.32 (s, 1H)。

実施例 12 (1) : N- (3- {4- [ (3-フェニルプロパー 2-イニル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン

- 10    TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : ギ酸 = 10 : 1 : 0.5) ;  
       <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.89-2.05 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 2H)。

- 15    実施例 12 (2) : N- [3- (4- { [ (2E) - 3-フェニルプロパー 2-エニル] オキシ} フェニル) プロピル] -β-アラニン

- TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : ギ酸 = 10 : 1 : 0.5) ;  
       <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.83-2.06 (m, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.14 (t, 2H), 4.68 (dd, 2H), 6.43 (dt, 1H), 6.73 (d, 1H),  
 20    6.92 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H)。

実施例 13 : エチル (2E) - 2-シアノ-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] アクリレート

- 4- (3-フェニルプロポキシ) ベンズアルデヒド (240 mg)、シア  
 25    ノ酢酸エチル (0.094 mL) および酢酸アンモニウム (74 mg) を混合し、マイクロウェーブ照射 (50W、100℃、10分間) 下、反応させ

た。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。上記操作を三回繰り返し、3つの残渣を得た。あわせた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1→7：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（629 mg）を得た。

TLC：Rf 0.28（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )： $\delta$  1.39 (t, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.37 (q, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.17 (s, 1H)。

10 実施例 14：エチル 2-シアノ-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパノエート

アルゴン雰囲気下、10%含水パラジウム炭素（250 mg）にエタノール（1 mL）を加えた後、実施例 13 で製造した化合物（620 mg）のエタノール（4 mL）および酢酸エチル（4 mL）の混合溶液を加え、水素置換後、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト（商品名）でろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（594 mg）を得た。

TLC：Rf 0.26（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）；

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )： $\delta$  1.28 (t, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.24 (q, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.19 (m, 5H), 7.28 (m, 2H)。

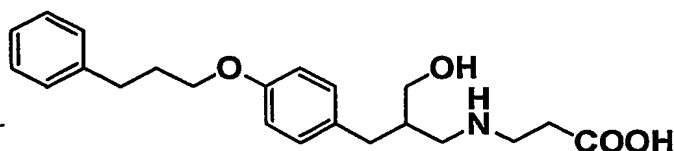
実施例 15：3-アミノ-2-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンジル]プロパン-1-オール

水素化リチウムアルミニウム（131 mg）に無水テトラヒドロフラン（10 mL）を加え、実施例 14 で製造した化合物（290 mg）の無水テトラヒドロフラン（15 mL）溶液を滴下し、60℃で3時間攪拌した。反応混合物に0℃で1N塩酸を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に無水硫

酸ナトリウムを加え、セライト（商品名）でろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物（284 mg）を得た。得られた化合物はさらに精製せずに次の反応に用いた。

5      TLC: Rf 0.43 （クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）。

実施例 16：N－{3－ヒドロキシ－2－[4－（3－フェニルプロポキシ）ベンジル] プロピル}－β－アラニン



tert-ブチル N－{3－ヒドロキシ－2－[4－（3－フェニルプロポキシ）ベンジル] プロピル}－β－アラニエート（65 mg；4－（3－アミノプロピル）フェノールの代わりに実施例 15 で製造した化合物を用いて実施例 4 と同様の操作に付すことにより、製造した。）のジクロロメタン（3 mL）溶液に 0℃でトリフルオロ酢酸（3 mL）を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）で精製した。得られた粗精製体をエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物（38 mg）を得た。

TLC: Rf 0.56 （酢酸エチル：酢酸：水＝3：1：1）；

20      <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.86 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.91 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.23 (m, 5H)。

実施例 17：シアノ[4－（3－フェニルプロポキシ）フェニル]メチル アセテート

無水ジクロロメタン（3 mL）に 0℃でチタンテトライソプロポキシド（0.

0.74 mL) および 4- (3-フェニルプロポキシ) ベンズアルデヒド (300 mg) の無水ジクロロメタン (3 mL) 溶液、およびトリメチルシリルシアニド (0.33 mL) を順次滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 0℃で 1 N 塩酸 (3 mL) を加え、室温で 6.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液に室温で無水酢酸 (0.24 mL) およびピリジン (0.20 mL) を順次滴下し、室温で一晩攪拌し、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (160 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.05-2.20 (m, 5H), 2.81 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 2H)。

実施例 18 : 3-ヒドロキシ-3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパンニトリル

無水テトラヒドロフラン (14 mL) に -78℃で n-ブチルリチウム (0.94 mL ; 1.6 M ヘキサン溶液) および無水アセトニトリル (0.082 mL) を順次滴下し、30 分攪拌後、-78℃で 4- (3-フェニルプロポキシ) ベンズアルデヒド (300 mg) の無水テトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌後、氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をエーテルおよびヘキサンの混合溶媒で洗浄後、ろ取することにより、下記物性値を有する標題化合物 (238 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.11 (m, 2H), 2.18 (d, 1H), 2.76 (m, 4H), 3.97 (t,

2H), 5.00 (td, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.30 (m, 4H)。

実施例 19 ～ 19 (1)

実施例 14 で製造した化合物の代わりに実施例 17 または実施例 18 で製造した化合物を用いて、実施例 15 → 実施例 4 → 実施例 11 と同様の操作に  
5 付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例 19 : N- {2-ヒドロキシ-2- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] エチル} -β-アラニエート ナトリウム塩

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.00-2.10 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 2.68-2.90 (m, 6H),  
10 3.94 (t, 2H), 4.70 (dd, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.12-7.28 (m, 7H)。

実施例 19 (1) : N- {3-ヒドロキシ-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.98-2.10 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.78 (t, 2H),  
15 3.04-3.20 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 4.78 (t, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.12-7.31 (m, 7H)。

実施例 20 : 1- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー 2-エン-1-オール

4- (3-フェニルプロポキシ) ベンズアルデヒド (10.4 g) の無水  
20 テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に 0℃ でプロモ (ビニル) マグネシウムのテトラヒドロフン溶液 (14%, c.a. 1 M) を加え、15 分間攪拌した。  
反応混合物を冷飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。  
有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エ  
25 チル = 20 : 1 → 3 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (10.01 g) を得た。

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.85 (d, 1H), 2.04–2.17 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 5.14–5.21 (m, 2H), 5.34 (dt, 1H), 6.05 (ddd, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.16–7.23 (m, 3H), 7.25–7.32 (m, 4H)。

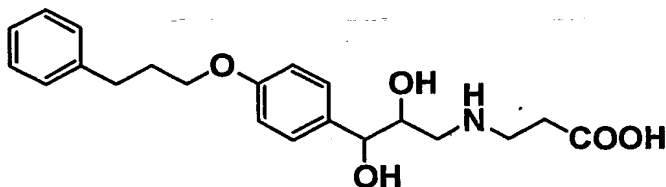
5 実施例 21 : オキシラン-2-イル [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] メタノール

実施例 20 で製造した化合物 (3.0 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に室温で m-クロロ過安息香酸 (7.67 g ; mCPBA) を加え、4 時間攪拌した。反応混合物を冷 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液に加え、混合溶媒 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 5) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 → 2 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.96 g) を得た。

TLC : Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.06–2.15 (m, 2H), 2.23 (d, 0.5H), 2.76–2.89 (m, 3.5H), 2.98 (dd, 0.5H), 3.17–3.27 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 4.43 (t, 0.5H), 4.89 (d, 0.5H), 6.87–6.93 (m, 2H), 7.16–7.24 (m, 3H), 7.26–7.36 (m, 4H)。

実施例 22 : N- { 2, 3-ジヒドロキシー-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } - $\beta$ -アラニン



20

$\beta$ -アラニン (550 mg) の 2.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 mL) に室温で実施例 21 で製造した化合物 (350 mg) の 2-プロパノール (2.2 mL) 溶液を滴下し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、0℃で1 N 塩酸 (5.5 mL) を加え、濃縮した。残渣をシリカゲ

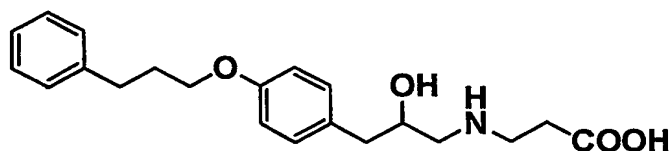


ルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（313mg）を得た。

5     TLC：Rf 0.16 （クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：40：4）；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.01-2.10 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.85-3.18 (m, 4H), 3.84-3.97 (m, 3H), 4.52 (d, 0.5H), 4.59 (d, 0.5H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.11-7.26 (m, 5H), 7.26-7.34 (m, 2H)。

10     実施例 23：N－{2－ヒドロキシ－3－[4－（3－フェニルプロポキシ）フェニル] プロピル}－ $\beta$ －アラニン

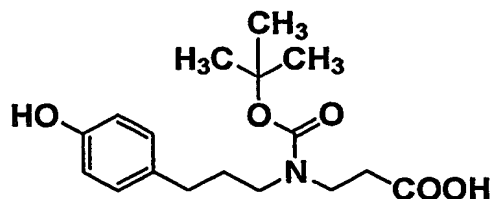


実施例 20 で製造した化合物の代わりに 1－アリル－4－（3－フェニルプロポキシ）ベンゼンを用いて、実施例 21→実施例 22 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

15     TLC：Rf 0.19 （クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.00-2.10 (m, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.66-2.90 (m, 5H), 2.99-3.19 (m, 3H), 3.92 (t, 2H), 3.96-4.04 (m, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.11-7.29 (m, 7H)。

20     実施例 24：N－（tert－ブトキシカルボニル）－N－[3－（4－ヒドロキシフェニル）プロピル]－ $\beta$ －アラニン

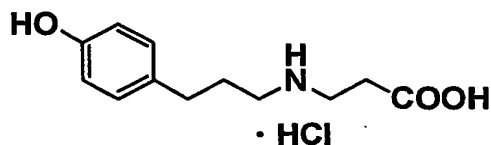


実施例 14 で製造した化合物の代わりに 3- (4-ヒドロキシフェニル) プロパンニトリルを用いて、実施例 15 → 実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 11 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.81 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.47 (t, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.02 (d, 2H)。

実施例 25 : N- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] - $\beta$ -アラニン 塩酸塩

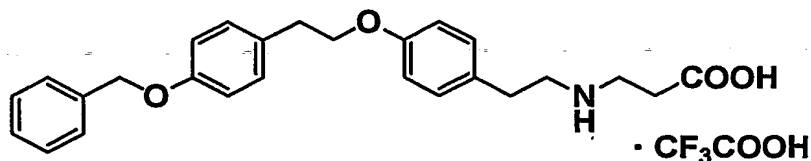


- 10 実施例 6 で製造した化合物の代わりに実施例 24 で製造した化合物を用いて、実施例 7 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.69 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.95 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 6.71 (d, 2H), 7.03 (d, 2H)。

実施例 26 : N- [2- (4- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ} フェニル) エチル] - $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩



- (工程 A) Wang 樹脂 (アルゴノートテクノロジー社製 ; Cat No. 20 800296) (1.06 mmol/g、10.6 g、11.2 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 懸濁液に  $-78^\circ\text{C}$  で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (17.4 mL ; 100 mmol) を加え、アクリル酸クロリド (4.06 mL ; 50 mmol) を加え、室温で一晩振とうした。溶媒

を吸引除去し、得られた樹脂をジクロロメタンで4回洗浄後、アクリレート樹脂（10.9 g）を得た。

- 5 (工程B) アクリレート樹脂（1.5 g）に室温で4-（2-アミノエチル）フェノール（20 mmol）のN-メチルピロリドン（20 mL）溶液を加え、室温で一晩振とうした。溶媒を吸引除去し、得られた樹脂をジクロロメタンで4回洗浄後、乾燥し、フェノール樹脂（1.78 g、1.2 mmol / g）を得た。

- 10 (工程C) フェノール樹脂（50 mg、0.060 mmol）に室温で2-[4-（ベンジルオキシ）フェニル]エタノール（0.30 mmol）を加え、混合溶媒（1 mL；ジクロロメタン：無水テトラヒドロフラン=1：1）を加え、トリ-n-ブチルホスフィン（0.30 mmol）を加え、1,1'-アゾビス（N,N-ジメチルホルムアミド）（0.30 mmol）を加え、室温で一晩振とうした。樹脂をろ過し、混合溶媒（ジクロロメタン：テトラヒドロフラン=1：1）で3回、ジクロロメタンで3回、メタノールで4回、  
15 混合溶媒（ジクロロメタン：メタノール=3：1）で2回、およびジクロロメタンで3回洗浄後、トリフルオロ酢酸（0.5 mL）およびジクロロメタン（0.5 mL）を加え、室温で4時間振とうした。樹脂をろ別し、ジクロロメタンで4回洗浄後、ろ液を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

- 20 HPLC保持時間（分）：3.67；MS（m/z）：839（2M+H）<sup>+</sup>，420（M+H）<sup>+</sup>。

なお、HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行った。

使用したカラム：Xterra（登録商標） MS C<sub>18</sub> 5 μm、4.6 × 50 mm I.D.

- 25 使用した流速：3 mL/min

使用した溶媒

A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液：0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

測定開始後0.5分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後2.5分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後0.5分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後0.01分間でA液とB液の混合比を95/5に直線的に変えた。

実施例26 (1) ~ 実施例26 (244)

4-(2-アミノエチル)フェノールまたはその代わりに相当する誘導体、および2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノールまたはその代わり  
10 りに相当する誘導体を用いて、実施例26と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

実施例26 (1) : N-{2-[4-(2-フェノキシエトキシ)フェニル]エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.34; MS (m/z) : 659 (2M+H)<sup>+</sup>, 330 (M+H)<sup>+</sup>,  
15 266。

実施例26 (2) : N-{2-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.48; MS (m/z) : 655 (2M+H)<sup>+</sup>, 328 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例26 (3) : N-{2-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]エチル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
20

HPLC保持時間(分) : 3.58; MS (m/z) : 683 (2M+H)<sup>+</sup>, 342 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例26 (4) : N-(2-{4-[4-(4-メトキシフェニル)ブトキシ]フェニル}エチル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.54; MS (m/z) : 743 (2M+H)<sup>+</sup>, 372 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例26 (5) : N-(2-{4-[2-(ベンジルスルファニル)エトキシ]フェニル}エチル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
25

- HPLC保持時間(分) : 3.48; MS ( $m/z$ ) : 719 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 360 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (6) : N- { 2- [ 4- ( 3-フェノキシプロポキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.45; MS ( $m/z$ ) : 687 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 344 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。
- 5 実施例 26 (7) : N- { 2- [ 4- (シクロヘキシルメトキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.56; MS ( $m/z$ ) : 611 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 306 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (8) : N- ( 2- { 4- [ 2- ( 2, 4-ジフルオロフェニル) エトキシ] フェニル } エチル ) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 10 HPLC保持時間(分) : 3.46; MS ( $m/z$ ) : 699 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 350 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (9) : N- ( 2- { 4- [ ( 3-フェノキシベンジル) オキシ] フェニル } エチル ) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.62; MS ( $m/z$ ) : 783 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 392 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (10) : N- { 2- [ 4- ( 2-シクロヘキシルエトキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 15 HPLC保持時間(分) : 3.64; MS ( $m/z$ ) : 639 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 320 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (11) : N- { 2- [ 4- (ベンジルオキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.34; MS ( $m/z$ ) : 599 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 300 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。
- 20 実施例 26 (12) : N- { 2- [ 4- ( 2-フェニルエトキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.41; MS ( $m/z$ ) : 627 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 314 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (13) : N- { 2- [ 4- ( 3, 3-ジメチルブトキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 25 HPLC保持時間(分) : 3.51; MS ( $m/z$ ) : 587 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 294 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (14) : N- { 2- [ 4- ( 3-シクロヘキシルプロポキシ)

- フェニル} エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間(分) : 3.77; MS (m/z) : 667 (2M+H)<sup>+</sup>, 334 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (15) : N-(2-{4-[ (4-tert-ブチルベンジル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 5 HPLC保持時間(分) : 3.50; MS (m/z) : 711 (2M+H)<sup>+</sup>, 356 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (16) : N-(2-{4-[ (4-シクロヘキシルベンジル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間(分) : 3.65; MS (m/z) : 763 (2M+H)<sup>+</sup>, 382 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (17) : N-{3-[4-(2-フェニルエトキシ) フェニル]
- 10 プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間(分) : 3.39; MS (m/z) : 655 (2M+H)<sup>+</sup>, 328 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (18) : N-(3-{4-[2-(2-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間(分) : 3.46; MS (m/z) : 683 (2M+H)<sup>+</sup>, 342 (M+H)<sup>+</sup>。
- 15 実施例 26 (19) : N-(3-{4-[2-(3-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間(分) : 3.47; MS (m/z) : 683 (2M+H)<sup>+</sup>, 342 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (20) : N-(3-{4-[2-(4-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 20 HPLC保持時間(分) : 3.48; MS (m/z) : 683 (2M+H)<sup>+</sup>, 342 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (21) : N-{3-[4-(ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間(分) : 3.30; MS (m/z) : 627 (2M+H)<sup>+</sup>, 314 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (22) : N-(4-{2-[4-(ベンジルオキシ) フェニル]
- 25 エトキシ} ベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間(分) : 3.56; MS (m/z) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

- 実施例 2 6 (2 3) : N- [4- (2-フェノキシエトキシ) ベンジル] -  
β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.22 ; MS (m/z) : 316 (M+H)<sup>+</sup>, 227。
- 5 実施例 2 6 (2 4) : N- {4- [2- (ベンジルオキシ) エトキシ] ベン  
ジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.21 ; MS (m/z) : 330 (M+H)<sup>+</sup>, 241。
- 実施例 2 6 (2 5) : N- [4- (3-フェニルプロポキシ) ベンジル] -  
β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.35 ; MS (m/z) : 314 (M+H)<sup>+</sup>, 225。
- 10 実施例 2 6 (2 6) : N- [4- (4-フェニルブトキシ) ベンジル] -β  
-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.43 ; MS (m/z) : 328 (M+H)<sup>+</sup>, 239。
- 実施例 2 6 (2 7) : N- {4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] ベン  
ジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
15 HPLC 保持時間 (分) : 3.54 ; MS (m/z) : 342 (M+H)<sup>+</sup>, 253。
- 実施例 2 6 (2 8) : N- [4- (2-チエン-2-イルエトキシ) ベンジ  
ル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.21 ; MS (m/z) : 306 (M+H)<sup>+</sup>, 217。
- 実施例 2 6 (2 9) : N- {4- [2- (ベンジルスルファニル) エトキシ]  
ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
20 HPLC 保持時間 (分) : 3.33 ; MS (m/z) : 346 (M+H)<sup>+</sup>, 151。
- 実施例 2 6 (3 0) : N- {4- [ (6-フェニルヘキシル) オキシ] ベン  
ジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.61 ; MS (m/z) : 356 (M+H)<sup>+</sup>。
- 25 実施例 2 6 (3 1) : N- {4- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] ベ  
ンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.28 ; MS ( $m/z$ ) : 344 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 255。

実施例 26 (32) : N- { 4- [ (7-フェニルヘプチル) オキシ] ベンジル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.72 ; MS ( $m/z$ ) : 370 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

- 5 実施例 26 (33) : N- [ 4- (3-フェノキシプロポキシ) ベンジル ] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.32 ; MS ( $m/z$ ) : 330 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 241。

実施例 26 (34) : N- { 4- [ (9-フェニルノニル) オキシ] ベンジル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.91 ; MS ( $m/z$ ) : 398 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 309。

実施例 26 (35) : N- { 4- [ (8-フェニルオクチル) オキシ] ベンジル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.82 ; MS ( $m/z$ ) : 384 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 295。

- 15 実施例 26 (36) : N- [ 4- (シクロヘキシルメトキシ) ベンジル ] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.41 ; MS ( $m/z$ ) : 292 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 203。

実施例 26 (37) : N- [ 4- (2-シクロペンチルエトキシ) ベンジル ] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.41 ; MS ( $m/z$ ) : 292 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 203。

- 20 実施例 26 (38) : N- ( 4- { [ 5- (ベンジルオキシ) ペンチル ] オキシ } ベンジル ) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.43 ; MS ( $m/z$ ) : 372 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 283。

実施例 26 (39) : N- { 4- [ 4- (ベンジルオキシ) ブトキシ ] ベンジル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.36 ; MS ( $m/z$ ) : 358 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 269。

実施例 26 (40) : N- { 4- [ (3-フェノキシベンジル) オキシ] ベ



ンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.48 ; MS (m/z) : 378 (M+H)<sup>+</sup>, 289.

実施例 26 (41) : N- [4- (2-シクロヘキシルエトキシ) ベンジル]  
-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

5 HPLC保持時間 (分) : 3.50 ; MS (m/z) : 306 (M+H)<sup>+</sup>, 217.

実施例 26 (42) : N- (4-プトキシベンジル) -β-アラニン トリ  
フルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.15 ; MS (m/z) : 252 (M+H)<sup>+</sup>, 163.

実施例 26 (43) : N- [4- (シクロペンチルメトキシ) ベンジル] -  
β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

10

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ; MS (m/z) : 278 (M+H)<sup>+</sup>, 189.

実施例 26 (44) : N- [4- (ベンジルオキシ) ベンジル] -β-アラ  
ニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.18 ; MS (m/z) : 286 (M+H)<sup>+</sup>, 197.

15 実施例 26 (45) : N- [4- (2-フェニルエトキシ) ベンジル] -β  
-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.26 ; MS (m/z) : 300 (M+H)<sup>+</sup>, 211.

実施例 26 (46) : N- (4-イソプトキシベンジル) -β-アラニン ト  
リフルオロ酢酸塩

20 HPLC保持時間 (分) : 3.17 ; MS (m/z) : 252 (M+H)<sup>+</sup>, 163.

実施例 26 (47) : N- {4- [ (4-メチルペンチル) オキシ] ベンジ  
ル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ; MS (m/z) : 280 (M+H)<sup>+</sup>, 191.

実施例 26 (48) : N- [4- (3, 3-ジメチルプトキシ) ベンジル]  
-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

25

HPLC保持時間 (分) : 3.34 ; MS (m/z) : 280 (M+H)<sup>+</sup>, 191.

- 実施例 26 (49) : N- {4- [ (2-プロピルペンチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.59 ; MS (m/z) : 308 (M+H)<sup>+</sup>, 219。
- 5 実施例 26 (50) : N- [4- (3-シクロヘキシルプロポキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.61 ; MS (m/z) : 320 (M+H)<sup>+</sup>, 231。
- 実施例 26 (51) : N- [4- (ペンチルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.29 ; MS (m/z) : 266 (M+H)<sup>+</sup>, 177。
- 10 実施例 26 (52) : N- [4- (ヘキシルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; MS (m/z) : 280 (M+H)<sup>+</sup>, 191。
- 実施例 26 (53) : N- [4- (ヘプチルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.50 ; MS (m/z) : 294 (M+H)<sup>+</sup>, 205。
- 15 実施例 26 (54) : N- [4- (オクチルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.62 ; MS (m/z) : 308 (M+H)<sup>+</sup>, 219。
- 実施例 26 (55) : N- {4- [ (4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.32 ; MS (m/z) : 320 (M+H)<sup>+</sup>, 231。
- 20 実施例 26 (56) : N- [3- (4- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ} フェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.60 ; MS (m/z) : 434 (M+H)<sup>+</sup>, 219。
- 実施例 26 (57) : N- {3- [4- (2-フェノキシエトキシ) フェニル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- ル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.33 ; MS (m/z) : 344 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (58) : N- (3- {4- [2- (ベンジルオキシ) エトキシ]  
フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 5 HPLC保持時間 (分) : 3.31 ; MS (m/z) : 358 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (59) : N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニ  
ル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 342 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (60) : N- {3- [4- (2-チエン-2-イルエトキシ)  
フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.34 ; MS (m/z) : 334 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (61) : N- (3- {4- [2- (ベンジルスルファニル) エ  
トキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.44 ; MS (m/z) : 374 (M+H)<sup>+</sup>。
- 15 実施例 26 (62) : N- (3- {4- [3- (ベンジルオキシ) プロポキ  
シ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.38 ; MS (m/z) : 372 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (63) : N- {3- [4- (3-フェノキシプロポキシ) フェ  
ニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 20 HPLC保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 358 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (64) : N- (3- {4- [ (9-フェニルノニル) オキシ]  
フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 4.00 ; MS (m/z) : 426 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (65) : N- (3- {4- [ (8-フェニルオクチル) オキシ]  
フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.93 ; MS (m/z) : 412 (M+H)<sup>+</sup>。

- 実施例 26 (66) : N- {3- [4- (シクロヘキシルメトキシ) フェニ  
ル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.55 ; MS (m/z) : 320 (M+H)<sup>+</sup>, 219.
- 5 実施例 26 (67) : N- {3- [4- (2-シクロペンチルエトキシ) フ  
エニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.53 ; MS (m/z) : 320 (M+H)<sup>+</sup>.
- 実施例 26 (68) : N- [3- (4- { [5- (ベンジルオキシ) ペンチ  
ル] オキシ} フェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.53 ; MS (m/z) : 400 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10 実施例 26 (69) : N- (3- {4- [4- (ベンジルオキシ) ブトキシ]  
フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 386 (M+H)<sup>+</sup>.
- 実施例 26 (70) : N- (3- {4- [ (3-フェノキシベンジル) オキ  
シ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 406 (M+H)<sup>+</sup>, 219.
- 15 実施例 26 (71) : N- {3- [4- (2-シクロヘキシルエトキシ) フ  
エニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.60 ; MS (m/z) : 334 (M+H)<sup>+</sup>, 219.
- 実施例 26 (72) : N- {3- [4- (シクロペンチルメトキシ) フェニ  
ル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.44 ; MS (m/z) : 306 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20 実施例 26 (73) : N- [3- (4-イソブトキシフェニル) プロピル]  
-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.31 ; MS (m/z) : 280 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25 実施例 26 (74) : N- (3- {4- [ (4-メチルペンチル) オキシ]  
フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ; MS (m/z) : 308 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 26 (75) : N- { 3- [ 4- ( 3, 3-ジメチルブトキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ; MS (m/z) : 308 (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 実施例 26 (76) : N- ( 3- { 4- [ ( 2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.71 ; MS (m/z) : 336 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 26 (77) : N- { 3- [ 4- ( 3-シクロヘキシルプロポキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.75 ; MS (m/z) : 348 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 26 (78) : N- ( 3- { 4- [ ( 4-クロロベンジル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 350, 348 (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 実施例 26 (79) : N- ( 3- { 4- [ 2- ( 4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.69 ; MS (m/z) : 384 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 26 (80) : N- ( 3- { 4- [ 2- ( 2-ナフチル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 20 HPLC保持時間 (分) : 3.56 ; MS (m/z) : 378 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 26 (81) : N- { 3- [ 4- ( デシルオキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.99 ; MS (m/z) : 364 (M+H)<sup>+</sup>.

- 25 実施例 26 (82) : N- { 2- [ 4- ( 2-チエン-2-イルエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ; MS (m/z) : 320 (M+H)<sup>+</sup>.

- 実施例 26 (83) : N-(2-{4-[ (6-フェニルヘキシル) オキシ]  
フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.67 ; MS (m/z) : 370 (M+H)<sup>+</sup>, 219.
- 5 実施例 26 (84) : N-(2-{4-[3-(ベンジルオキシ) プロポキ  
シ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ; MS (m/z) : 358 (M+H)<sup>+</sup>.
- 実施例 26 (85) : N-(2-{4-[ (7-フェニルヘプチル) オキシ]  
フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.77 ; MS (m/z) : 384 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10 実施例 26 (86) : N-(2-{4-[ (9-フェニルノニル) オキシ]  
フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.95 ; MS (m/z) : 412 (M+H)<sup>+</sup>.
- 実施例 26 (87) : N-(2-{4-[ (8-フェニルオクチル) オキシ]  
フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.86 ; MS (m/z) : 398 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15 実施例 26 (88) : N-{2-[4-(2-シクロペンチルエトキシ) フ  
ェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.47 ; MS (m/z) : 306 (M+H)<sup>+</sup>.
- 実施例 26 (89) : N-[2-(4-{ [5-(ベンジルオキシ) ペンチ  
ル] オキシ} フェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.49 ; MS (m/z) : 386 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20 実施例 26 (90) : N-(2-{4-[4-(ベンジルオキシ) ブトキシ]  
フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; MS (m/z) : 372 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25 実施例 26 (91) : N-[2-(4-ブトキシフェニル) エチル] -β-  
アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.23 ; MS ( $m/z$ ) : 266 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (92) : N- { 2- [ 4- (シクロペンチルメトキシ) フェニ  
ル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ; MS ( $m/z$ ) : 292 (M+H)<sup>+</sup>。

- 5 実施例 26 (93) : N- [ 2- ( 4-イソブトキシフェニル) エチル ] -  
β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.23 ; MS ( $m/z$ ) : 266 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (94) : N- ( 2- { 4- [ ( 4-メチルペンチル) オキシ]  
フェニル } エチル ) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.44 ; MS ( $m/z$ ) : 294 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (95) : N- ( 2- { 4- [ ( 2-プロピルペンチル) オキシ]  
フェニル } エチル ) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.64 ; MS ( $m/z$ ) : 322 (M+H)<sup>+</sup>, 219。

- 15 実施例 26 (96) : N- { 2- [ 4- (ペンチルオキシ) フェニル] エチ  
ル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.34 ; MS ( $m/z$ ) : 280 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (97) : N- { 2- [ 4- (ヘキシルオキシ) フェニル] エチ  
ル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS ( $m/z$ ) : 294 (M+H)<sup>+</sup>。

- 20 実施例 26 (98) : N- { 2- [ 4- (ヘプチルオキシ) フェニル] エチ  
ル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ; MS ( $m/z$ ) : 308 (M+H)<sup>+</sup>, 219。

実施例 26 (99) : N- { 2- [ 4- (オクチルオキシ) フェニル] エチ  
ル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.67 ; MS ( $m/z$ ) : 322 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (100) : N- ( 2- { 4- [ ( 4-クロロベンジル) オキシ]

フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ; MS ( $m/z$ ) : 336, 334 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (101) : N-(2-{4-[2-(4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸

5 塩

HPLC保持時間 (分) : 3.66 ; MS ( $m/z$ ) : 370 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (102) : N-(2-{4-[2-(2-ナフチル) エトキシ] フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ; MS ( $m/z$ ) : 364 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 26 (103) : N-(2-{4-[2-(4-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS ( $m/z$ ) : 328 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (104) : N-{2-[4-(ノニルオキシ) フェニル] エチル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩

15 HPLC保持時間 (分) : 3.80 ; MS ( $m/z$ ) : 336 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (105) : N-(2-{4-[2-(3-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS ( $m/z$ ) : 328 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (106) : N-{2-[4-(デシルオキシ) フェニル] エチル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩

20 HPLC保持時間 (分) : 3.89 ; MS ( $m/z$ ) : 350 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (107) : N-(2-{4-[2-(2-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS ( $m/z$ ) : 328 (M+H)<sup>+</sup>。

25 実施例 26 (108) : N-[2-(3-{2-[4-(ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ} フェニル) エチル] -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸



酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 420 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (109) : N- {2- [3- (2-フェノキシエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

5 HPLC保持時間 (分) : 3.27 ; MS (m/z) : 330 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (110) : N- {2- [3- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ; MS (m/z) : 328 (M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 26 (111) : N- {2- [3- (4-フェニルブトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ; MS (m/z) : 342 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (112) : N- (2- {3- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ; MS (m/z) : 356 (M+H)<sup>+</sup>, 219。

15 実施例 26 (113) : N- (2- {3- [2- (ベンジルスルファニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ; MS (m/z) : 360 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (114) : N- (2- {3- [(6-フェニルヘキシル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

20 HPLC保持時間 (分) : 3.64 ; MS (m/z) : 370 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (115) : N- (2- {3- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.34 ; MS (m/z) : 358 (M+H)<sup>+</sup>。

25 実施例 26 (116) : N- (2- {3- [(7-フェニルヘプチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ; MS (m/z) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

- 実施例 26 (117) : N-(2-{3-[ (9-フェニルノニル) オキシ]  
フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.95 ; MS (m/z) : 412 (M+H)<sup>+</sup>。
- 5 実施例 26 (118) : N-(2-{3-[ (8-フェニルオクチル) オキ  
シ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.84 ; MS (m/z) : 398 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (119) : N-{2-[3-(シクロヘキシルメトキシ) フェ  
ニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 320, 306 (M+H)<sup>+</sup>。
- 10 実施例 26 (120) : N-{2-[3-(2-シクロペンチルエトキシ)  
フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 306 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (121) : N-[2-(3-{ [5-(ベンジルオキシ) ペン  
チル] オキシ} フェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 15 HPLC保持時間 (分) : 3.47 ; MS (m/z) : 386 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (122) : N-(2-{3-[4-(ベンジルオキシ) プトキ  
シ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 372 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (123) : N-(2-{3-[ (3-フェノキシベンジル) オ  
キシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 20 HPLC保持時間 (分) : 3.51 ; MS (m/z) : 392 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (124) : N-{2-[3-(2-シクロヘキシルエトキシ)  
フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 320 (M+H)<sup>+</sup>, 219。
- 25 実施例 26 (125) : N-[2-(3-プトキシフェニル) エチル] -β  
-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- HPLC保持時間 (分) : 3.22 ; MS ( $m/z$ ) : 266 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (126) : N- {2- [3- (シクロペンチルメトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS ( $m/z$ ) : 336, 320, 292 (M+H)<sup>+</sup>。  
5 実施例 26 (127) : N- {2- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.23 ; MS ( $m/z$ ) : 300 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (128) : N- {2- [3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.33 ; MS ( $m/z$ ) : 314 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (129) : N- [2- (3-イソブトキシフェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.23 ; MS ( $m/z$ ) : 266 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (130) : N- (2- {3- [ (4-メチルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 15 HPLC保持時間 (分) : 3.44 ; MS ( $m/z$ ) : 294 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (131) : N- {2- [3- (3, 3-ジメチルブトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS ( $m/z$ ) : 294 (M+H)<sup>+</sup>。  
20 実施例 26 (132) : N- (2- {3- [ (2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- HPLC保持時間 (分) : 3.62 ; MS ( $m/z$ ) : 322 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (133) : N- {2- [3- (3-シクロヘキシルプロポキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.66 ; MS ( $m/z$ ) : 334 (M+H)<sup>+</sup>。  
実施例 26 (134) : N- {2- [3- (ペンチルオキシ) フェニル] エ

- チル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.33 ; MS ( $m/z$ ) : 280 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (135) : N- {2- [3- (ヘキシルオキシ) フェニル] エチル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 5 HPLC保持時間 (分) : 3.44 ; MS ( $m/z$ ) : 294 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (136) : N- {2- [3- (ヘプチルオキシ) フェニル] エチル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.56 ; MS ( $m/z$ ) : 308 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (137) : N- {2- [3- (オクチルオキシ) フェニル] エチル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.67 ; MS ( $m/z$ ) : 322 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (138) : N- (2- {3- [(4-クロロベンジル) オキシ] フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.37 ; MS ( $m/z$ ) : 336, 334 (M+H)<sup>+</sup>。
- 15 実施例 26 (139) : N- (2- {3- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.62 ; MS ( $m/z$ ) : 370 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (140) : N- (2- {3- [2- (2-ナフチル) エトキシ] フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 20 HPLC保持時間 (分) : 3.47 ; MS ( $m/z$ ) : 364 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (141) : N- (2- {3- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS ( $m/z$ ) : 328 (M+H)<sup>+</sup>。
- 25 実施例 26 (142) : N- {2- [3- (ノニルオキシ) フェニル] エチル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.78 ; MS (m/z) : 336 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (143) : N- (2- {3- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS (m/z) : 328 (M+H)<sup>+</sup>。

- 5 実施例 26 (144) : N- {2- [3- (デシルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.88 ; MS (m/z) : 350 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (145) : N- (2- {3- [2- (2-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.38 ; MS (m/z) : 328 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (146) : N- (3- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ} ベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ; MS (m/z) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (147) : N- [3- (3-フェニルプロポキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 15 HPLC保持時間 (分) : 3.33 ; MS (m/z) : 314 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (148) : N- [3- (4-フェニルブトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 328 (M+H)<sup>+</sup>。

- 20 実施例 26 (149) : N- {3- [(5-フェニルペンチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ; MS (m/z) : 342 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (150) : N- {3- [2- (ベンジルスルファニル) エトキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.34 ; MS (m/z) : 360, 346 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (151) : N- {3- [(6-フェニルヘキシル) オキシ] ベ

ンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ; MS (m/z) : 356 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (152) : N- { 3- [ 3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

5 HPLC保持時間 (分) : 3.29 ; MS (m/z) : 344 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (153) : N- { 3- [ (7-フェニルヘプチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.69 ; MS (m/z) : 370 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (154) : N- [ 3- (3-フェノキシプロポキシ) ベンジル]

10 -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ; MS (m/z) : 330 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (155) : N- { 3- [ (9-フェニルノニル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.88 ; MS (m/z) : 330 (M+H)<sup>+</sup>。

15 実施例 26 (156) : N- { 3- [ (8-フェニルオクチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.77 ; MS (m/z) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (157) : N- [ 3- (2-シクロペンチルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

20 HPLC保持時間 (分) : 3.38 ; MS (m/z) : 292 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (158) : N- ( 3- { [ 5- (ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ} ベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 372 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (159) : N- { 3- [ 4- (ベンジルオキシ) ブトキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

25

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ; MS (m/z) : 358 (M+H)<sup>+</sup>。

- 実施例 26 (160) : N- {3- [ (3-フェノキシベンジル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 378 (M+H)<sup>+</sup>。
- 5 実施例 26 (161) : N- [3- (2-シクロヘキシルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 306 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (162) : N- (3-プトキシベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.14 ; MS (m/z) : 252 (M+H)<sup>+</sup>。
- 10 実施例 26 (163) : N- [3- (シクロペンチルメトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.29 ; MS (m/z) : 278 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (164) : N- [3- (ベンジルオキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.16 ; MS (m/z) : 286 (M+H)<sup>+</sup>。
- 15 実施例 26 (165) : N- [3- (2-フェニルエトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.25 ; MS (m/z) : 300 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (166) : N- (3-イソプトキシベンジル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.16 ; MS (m/z) : 252 (M+H)<sup>+</sup>。
- 20 実施例 26 (167) : N- {3- [ (4-メチルペンチル) オキシ] ベンジル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ; MS (m/z) : 280 (M+H)<sup>+</sup>。
- 25 実施例 26 (168) : N- [3- (3, 3-ジメチルプトキシ) ベンジル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.33 ; MS (m/z) : 280 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (169) : N- { 3- [ (2-プロピルペンチル) オキシ] ベンジル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ; MS (m/z) : 308 (M+H)<sup>+</sup>。

- 5 実施例 26 (170) : N- [ 3- (3-シクロヘキシルプロポキシ) ベンジル ] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 320 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (171) : N- [ 3- (ペンチルオキシ) ベンジル ] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.25 ; MS (m/z) : 266 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (172) : N- [ 3- (ヘキシルオキシ) ベンジル ] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS (m/z) : 280 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (173) : N- [ 3- (ヘプチルオキシ) ベンジル ] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 15 HPLC保持時間 (分) : 3.47 ; MS (m/z) : 294 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (174) : N- [ 3- (オクチルオキシ) ベンジル ] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ; MS (m/z) : 308 (M+H)<sup>+</sup>。

- 20 実施例 26 (175) : N- { 3- [ (4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ; MS (m/z) : 322, 320 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (176) : N- { 3- [ 2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ ] ベンジル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 356 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (177) : N- { 3- [ 2- (2-ナフチル) エトキシ ] ベン



- ジル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.42 ; MS ( $m/z$ ) : 350 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (178) : N- {3- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ]  
ベンジル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 5 HPLC保持時間 (分) : 3.34 ; MS ( $m/z$ ) : 314 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (179) : N- [3- (ノニルオキシ) ベンジル] -  $\beta$ -アラ  
ニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.71 ; MS ( $m/z$ ) : 322 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (180) : N- {3- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ]  
ベンジル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.34 ; MS ( $m/z$ ) : 314 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (181) : N- [3- (デシルオキシ) ベンジル] -  $\beta$ -アラ  
ニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.80 ; MS ( $m/z$ ) : 336 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。
- 15 実施例 26 (182) : N- {3- [2- (2-メチルフェニル) エトキシ]  
ベンジル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.33 ; MS ( $m/z$ ) : 314 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (183) : N- [3- (3- {2- [4- (ベンジルオキシ)  
フェニル] エトキシ} フェニル) プロピル] -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ  
酢酸塩
- 20 HPLC保持時間 (分) : 3.64 ; MS ( $m/z$ ) : 434 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。  
実施例 26 (184) : N- {3- [3- (2-フェノキシエトキシ) フェ  
ニル] プロピル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間 (分) : 3.33 ; MS ( $m/z$ ) : 344 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。
- 25 実施例 26 (185) : N- {3- [3- (3-フェニルプロポキシ) フェ  
ニル] プロピル} -  $\beta$ -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 342 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 6 (1 8 6) : N- { 3- [ 3- ( 4-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ; MS (m/z) : 356 (M+H)<sup>+</sup>。

- 5 実施例 2 6 (1 8 7) : N- ( 3- { 3- [ ( 5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.64 ; MS (m/z) : 370 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 6 (1 8 8) : N- ( 3- { 3- [ ( 6-フェニルヘキシル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.73 ; MS (m/z) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 6 (1 8 9) : N- ( 3- { 3- [ 3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ; MS (m/z) : 372 (M+H)<sup>+</sup>。

- 15 実施例 2 6 (1 9 0) : N- ( 3- { 3- [ ( 7-フェニルヘプチル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.82 ; MS (m/z) : 398 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 6 (1 9 1) : N- ( 3- { 3- [ ( 9-フェニルノニル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 4.00 ; MS (m/z) : 426 (M+H)<sup>+</sup>。

- 20 実施例 2 6 (1 9 2) : N- ( 3- { 3- [ ( 8-フェニルオクチル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.89 ; MS (m/z) : 412 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 6 (1 9 3) : N- { 3- [ 3- ( 2-シクロペンチルエトキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.51 ; MS (m/z) : 320 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 2 6 (1 9 4) : N- [ 3- ( 3- { [ 5- (ベンジルオキシ) ペン

- チル] オキシ} フェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.51 ; MS (m/z) : 400 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (195) : N- (3- {3- [4- (ベンジルオキシ) ブトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 5 HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 386 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (196) : N- (3- {3- [ (3-フェノキシベンジル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.55 ; MS (m/z) : 406 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (197) : N- {3- [3- (2-シクロヘキシルエトキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 10 HPLC保持時間 (分) : 3.60 ; MS (m/z) : 334 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (198) : N- [3- (3-ブトキシフェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.29 ; MS (m/z) : 280 (M+H)<sup>+</sup>。
- 15 実施例 26 (199) : N- {3- [3- (シクロペンチルメトキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 306 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (200) : N- {3- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 20 HPLC保持時間 (分) : 3.29 ; MS (m/z) : 314 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (201) : N- {3- [3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
 HPLC保持時間 (分) : 3.38 ; MS (m/z) : 328 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (202) : N- [3- (3-イソブトキシフェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
- 25 HPLC保持時間 (分) : 3.29 ; MS (m/z) : 280 (M+H)<sup>+</sup>。

- 実施例 26 (203) : N-(3-{3-[ (4-メチルペンチル) オキシ]  
フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.49 ; MS (m/z) : 308 (M+H)<sup>+</sup>。
- 5 実施例 26 (204) : N-{3-[3-(3, 3-ジメチルブトキシ) フ  
ェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 308 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (205) : N-(3-{3-[ (2-プロピルペンチル) オキ  
シ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.69 ; MS (m/z) : 336 (M+H)<sup>+</sup>。
- 10 実施例 26 (206) : N-{3-[3-(3-シクロヘキシルプロポキシ)  
フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.71 ; MS (m/z) : 348 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (207) : N-{3-[3-(ペンチルオキシ) フェニル] プ  
ロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
15 HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 294 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (208) : N-{3-[3-(ヘキシルオキシ) フェニル] プ  
ロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.51 ; MS (m/z) : 308 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (209) : N-{3-[3-(ヘプチルオキシ) フェニル] プ  
ロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
20 HPLC 保持時間 (分) : 3.60 ; MS (m/z) : 322 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 26 (210) : N-{3-[3-(オクチルオキシ) フェニル] プ  
ロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.71 ; MS (m/z) : 336 (M+H)<sup>+</sup>。
- 25 実施例 26 (211) : N-(3-{3-[ (4-クロロベンジル) オキシ]  
フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 350, 348 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (212) : N- (3- {3- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

5 HPLC保持時間 (分) : 3.67 ; MS (m/z) : 384 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (213) : N- (3- {3- [2- (2-ナフチル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ; MS (m/z) : 378 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (214) : N- (3- {3- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

10

HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 342 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (215) : N- {3- [3- (ノニルオキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.84 ; MS (m/z) : 350 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (216) : N- (3- {3- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

15

HPLC保持時間 (分) : 3.45 ; MS (m/z) : 342 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (217) : N- {3- [3- (デシルオキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

20 HPLC保持時間 (分) : 3.93 ; MS (m/z) : 364 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (218) : N- (3- {3- [2- (2-メチルフェニル) エトキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ; MS (m/z) : 342 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 26 (219) : N- (3- {4- [3- (4-フルオロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

25

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ; MS (m/z) : 360 (M+H)<sup>+</sup>。

- 実施例 26 (220) : N-(3-{4-[3-(4-ブロモフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.60 ; MS (m/z) : 422, 420 (M+H)<sup>+</sup>.
- 5 実施例 26 (221) : N-[3-(4-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェニル)プロピル]-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.62 ; MS (m/z) : 410 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10 実施例 26 (222) : N-(3-{4-[3-(3-メチルフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.55 ; MS (m/z) : 356 (M+H)<sup>+</sup>.
- 実施例 26 (223) : N-(3-{4-[3-(2-クロロフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.55 ; MS (m/z) : 378, 376 (M+H)<sup>+</sup>.
- 15 実施例 26 (224) : N-(3-{4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.64 ; MS (m/z) : 412, 410 (M+H)<sup>+</sup>.
- 実施例 26 (225) : N-(3-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
20 HPLC保持時間(分) : 3.58 ; MS (m/z) : 378, 376 (M+H)<sup>+</sup>.
- 実施例 26 (226) : N-(3-{4-[3-(2-メチルフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC保持時間(分) : 3.49 ; MS (m/z) : 356 (M+H)<sup>+</sup>.
- 実施例 26 (227) : N-(3-{4-[3-(3-クロロフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
25 HPLC保持時間(分) : 3.56 ; MS (m/z) : 378, 376 (M+H)<sup>+</sup>.

- 実施例 2 6 (2 2 8) : N- (3- {4- [3- (4-メトキシフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ; MS (m/z) : 372 (M+H)<sup>+</sup>。
- 5 実施例 2 6 (2 2 9) : N- (3- {4- [3- (2-プロモフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 422, 420 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 2 6 (2 3 0) : N- (3- {4- [3- (3-ニトロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ; MS (m/z) : 387 (M+H)<sup>+</sup>。
- 10 実施例 2 6 (2 3 1) : N- (3- {4- [3- (3-フルオロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.49 ; MS (m/z) : 360 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 2 6 (2 3 2) : N- (3- {4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢  
15 酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ; MS (m/z) : 402 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 2 6 (2 3 3) : N- (3- {4- [3- (3-フェノキシフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.71 ; MS (m/z) : 434 (M+H)<sup>+</sup>。
- 20 実施例 2 6 (2 3 4) : N- (3- {4- [3- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢  
酸塩  
HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ; MS (m/z) : 378 (M+H)<sup>+</sup>。
- 実施例 2 6 (2 3 5) : N- (3- {4- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフル  
25 オロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ; MS ( $m/z$ ) : 432 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例 26 (236) : N-[3-(4-{3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロポキシ}フェニル)プロピル]-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

5 HPLC保持時間 (分) : 3.64 ; MS ( $m/z$ ) : 426 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例 26 (237) : N-[3-(4-{3-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェニル)プロピル]-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.69 ; MS ( $m/z$ ) : 478 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

10 実施例 26 (238) : N-(3-{4-[3-(3-プロモフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ; MS ( $m/z$ ) : 422, 420 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例 26 (239) : N-[3-(4-{3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェニル)プロピル]-β-アラニン

15 トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ; MS ( $m/z$ ) : 478 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例 26 (240) : N-[3-(4-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェニル)プロピル]-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

20 HPLC保持時間 (分) : 3.60 ; MS ( $m/z$ ) : 410 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例 26 (241) : N-{3-[4-(3-フェニルブトキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ; MS ( $m/z$ ) : 356 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例 26 (242) : N-{3-[4-(ビスクロ[4. 2. 0]オクタ-1, 3, 5-トリエン-7-イルメトキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩



HPLC保持時間 (分) : 3.44 ; MS ( $m/z$ ) : 340 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

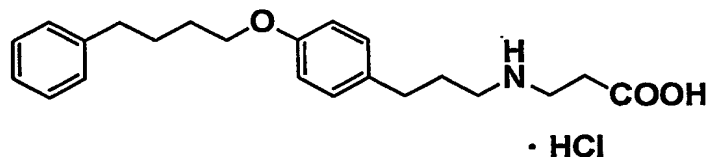
実施例 26 (243) : N- {3- [4- (2-メチル-3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.55 ; MS ( $m/z$ ) : 356 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5 実施例 26 (244) : N- {3- [4- (3, 3-ジフェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ; MS ( $m/z$ ) : 418 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

実施例 27 : N- {3- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン 塩酸塩



10

(工程A) クロロトリチル樹脂 (アルゴノートテクノロジー社製; Cat No. 800380) (1.00 mmol/g, 1.0 g, 1.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 懸濁液に 0℃で、実施例 24 で製造した化合物 (323 mg) のN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.70 mL) およびジクロロメタン (5 mL) の混合溶液を滴下し、ジクロロメタン (2 mL) で洗いこみ、室温で5時間振とうした。樹脂をろ過し、混合溶媒 (ジクロロメタン: メタノール: ジイソプロピルエチルアミン=5:1:6:3) で3回、ジクロロメタンで3回、N, N-ジメチルホルムアミドで2回、ジクロロメタンで2回洗浄後、乾燥することでフェノール樹脂 (1.195 g) を得た。

15

20

(工程B) フェノール樹脂 (100 mg) に室温で4-フェニルブタン-1-オール (0.42 mmol) を加えた後、無水テトラヒドロフラン (0.4 mL)、ジクロロメタン (0.4 mL) を加え、室温でトリ-n-ブチルホスフィン (0.42 mmol) を滴下し、1, 1'-アゾビス (N, N-

ジメチルホルムアミド) (0.42 mmol) を加え、室温で5時間振とうした。樹脂をろ過し、混合溶媒(ジクロロメタン:テトラヒドロフラン=1:1)で4回、ジクロロメタンで2回洗浄後、乾燥することでフェニルエーテル樹脂(c.a. 100 mg)を得た。

- 5 (工程C) フェニルエーテル樹脂(c.a. 100 mg) に室温で酢酸(0.2 mL)、トリフルオロエタノール(0.2 mL) およびジクロロメタン(0.6 mL) を加え、室温で3時間振とうした。樹脂をろ別し、混合溶媒(酢酸:トリフルオロエタノール:ジクロロメタン=1:1:3)で2回、ジクロロメタンで4回洗浄後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1→酢酸エチル)で精製することにより、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{3-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン(2 mg; Boc体)を得た。
- 10

- (工程D) Boc体室温で4N塩化水素-酢酸エチル溶液(1 mL)を加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(2 mg)を得た。
- 15

TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

- <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.76 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.68 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.94 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.17 (m, 7H)。
- 20

#### 実施例 27 (1) ~ 27 (9)

4-フェニルブタン-1-オールの代わりに相当する化合物を用いて、実施例 27 と同様の操作に付すことにより、以下に示す化合物を得た。なお、実施例 27 (9) の化合物を製造するにおいては、工程Dは行わなかった。

- 25 実施例 27 (1) : N-(3-{4-[ (6-フェニルヘキシル) オキシ] フェニル} プロピル)-β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.42 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.66 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.13 (m, 5H), 7.22 (m, 2H)。

実施例 27 (2) : N- (3- {4- [ (7-フェニルヘプチル) オキシ] フェニル} プロピル) -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.38 (m, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.66 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.23 (m, 2H)。

実施例 27 (3) : N- [3- (4-ブトキシフェニル) プロピル] -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.97 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

実施例 27 (4) : N- {3- [4- (ペンチルオキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94 (t, 3H), 1.41 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

実施例 27 (5) : N- { 3 - [ 4 - (ヘキシルオキシ) フェニル ] プロピル } -  $\beta$  -アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.91 (m, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

実施例 27 (6) : N- { 3 - [ 4 - (ヘプチルオキシ) フェニル ] プロピル } -  $\beta$  -アラニン 塩酸塩

- 10 TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.90 (m, 3H), 1.32 (m, 8H), 1.72 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

- 15 実施例 27 (7) : N- { 3 - [ 4 - (オクチルオキシ) フェニル ] プロピル } -  $\beta$  -アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.90 (m, 3H), 1.31 (m, 10H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

実施例 27 (8) : N- { 3 - [ 4 - (ノニルオキシ) フェニル ] プロピル } -  $\beta$  -アラニン 塩酸塩

- 25 TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.89 (m, 3H), 1.29 (m, 12H), 1.73 (m, 2H), 1.96

(m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

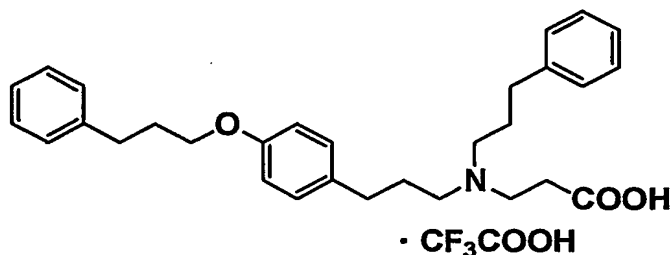
実施例 27 (9) : N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-{4-

5 -(5-フェニルペンチル)オキシフェニル}プロピル)-β-アラニ

ン  
TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.45 (s, 9H), 1.67 (m, 8H), 2.53 (t, 2H), 2.64 (m, 4H), 3.23 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 3H)。

10 実施例 28 : N-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロ  
ピル}-N-(3-フェニルプロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸  
塩



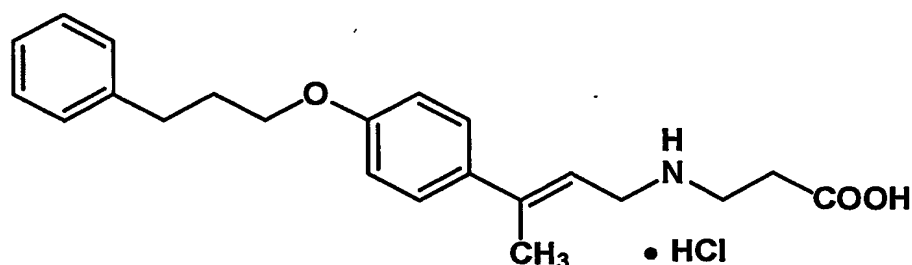
tert-ブチル N-{3-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]  
15 プロピル}-β-アラニエート (8.0 mg) のジクロロエタン (0.2 mL) 溶液に 3-フェニルプロパナール (0.008 mL) およびナトリウム  
トリアセトキシボロヒドリド (21 mg) を加えて 17 時間室温で振とうし  
た。反応混合物にメタノール (1.0 mL) を加えて希釈し、ランタントシ  
ルスルホン酸樹脂 (ミモトープ社製 ; Cat No. MIL1025) (2  
20 ピン、0.3 mmφ) を加えて 1 時間放置した。ランタンを反応混合物か  
ら取り出し、ジクロロメタンおよびメタノールで洗浄した後、5% トリエチ  
ルアミン-メタノール溶液 (1.0 mL × 2) に 30 分間浸した。得られた  
液を回収し、それらを合わせて濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 (1.0

mL) およびジクロロメタン (1.0 mL) を加えて、室温で16時間攪拌後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (10 mg) を得た。

TLC: Rf 0.81 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3: 1: 1);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.83–2.00 (m, 4H), 1.99–2.13 (m, 2H), 2.57–2.69 (m, 4H), 2.70–2.84 (m, 4H), 3.04–3.20 (m, 4H), 3.40 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.14–7.33 (m, 10H)。

実施例 29: 3-({(2E)-3-[4-(3-フェニルプロピル)フェニル]-2-ブテニル}アミノ)プロパン酸 塩酸塩



10  $\beta$ -アラニン (433 mg) のメタノール (30 mL) 懸濁液に水酸化ナトリウム (204 mg) を加えた。混合物に0℃でトリメトキシメタン (532  $\mu$ l) を加え、(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]ブター-2-エナール (1.43 g) のメタノール (30 mL) とテトラヒドロフラン (10 mL) 混合溶液を加えた。反応混合物を0℃で30分

15 間攪拌した。混合物に0℃で水素化ホウ素ナトリウム (221 mg) を加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物に2N塩酸 (5.5 mL) を加え、濃縮した。得られた残渣にクロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80: 10: 1の混合溶媒を加え、ろ過した。得られた析出物に水を加え、遠心分離し、析出物を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムク

20 ロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80: 20: 4) で精製した。得られた精製物のジオキサン (100 mL) と水 (15 mL) 懸濁液に0℃で4 mL / 1の塩化水素-ジオキサン溶液 (0.9 mL) を加えた。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、

以下の物性値を有する標題化合物（1.16 g）を得た。

融点：181～186℃；

TLC:Rf 0.19（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.39 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ , 2H), 7.11–7.28 (m, 5H), 6.88 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ , 2H), 5.77 (tq,  $J=7.50, 1.50\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (d,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 3.30–3.34 (m, 2H), 2.74–2.83 (m, 4H), 2.15 (d,  $J=1.50\text{Hz}$ , 3H), 2.00–2.11 (m, 2H)。

実施例 29 (1) ～ 29 (4)

- 10 (2E) – 3 – [4 – (3 – フェニルプロポキシ) フェニル] ブター 2 – エナールの代わりに相当するアルデヒド化合物と相当するアミン化合物を用いて、実施例 29 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。ただし、実施例 29 (4) の化合物は、塩酸塩への変換反応を行わなかった。

- 15 実施例 29 (1) : 3 – ( { (2E) – 3 – [4 – (3 – シクロヘキシルプロポキシ) – 2 – メチルフェニル] – 2 – プロペニル } アミノ) プロパン酸塩酸塩

TLC:Rf 0.22（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.84–1.01 (m, 2H) 1.13–1.40 (m, 6H) 1.61–1.83 (m, 7H) 2.34 (s, 3H) 2.77 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H) 3.22–3.29 (m, 2H) 3.82 (d,  $J=7.00\text{Hz}$ , 2H) 3.93 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H) 5.95–6.09 (m, 1H) 6.68–6.76 (m, 2H) 7.06 (d,  $J=15.50\text{Hz}$ , 1H) 7.43 (d,  $J=9.50\text{Hz}$ , 1H)。

- 25 実施例 29 (2) : 3 – ( { [1 – メチル – 6 – (4 – フェニルブトキシ) – 3, 4 – ジヒドロ – 2 – ナフタレニル] メチル } アミノ) プロパン酸塩酸塩

融点：162.5 – 163.3℃；

TLC:Rf 0.16 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4)；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )： $\delta$  7.09–7.33 (m, 6H), 6.66–6.80 (m, 2H), 3.95–4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.25–3.34 (m, 2H), 2.71–2.83 (m, 4H), 2.61–2.71 (m, 2H), 2.26–2.38 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.72–1.83 (m, 4H)。

実施例 29 (3)：1－{ [1－メチル－6－(4－フェニルブトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2－ナフタレニル] メチル }－3－アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.14 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4)；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )： $\delta$  7.03–7.39 (m, 6H), 6.64–6.82 (m, 2H), 4.20–4.48 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.92–4.06 (m, 2H), 3.57–3.82 (m, 1H), 3.24–3.36 (m, 2H), 2.61–2.79 (m, 4H), 2.17–2.29 (m, 5H), 1.72–1.83 (m, 4H)；

融点：121～122℃。

実施例 29 (4)：N－{ [1－(5－フェニルペンチル)－1H－インドール－5－イル] メチル }－ $\beta$ －アラニン

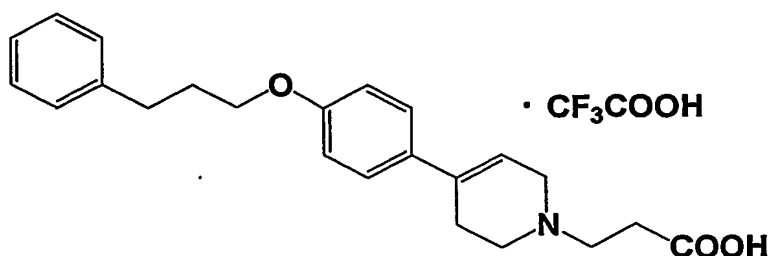
TLC:Rf 0.23 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4)；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )： $\delta$  7.66 (d,  $J=1.50\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.16–7.26 (m, 4H), 7.06–7.14 (m, 3H), 6.46 (d,  $J=3.00\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (t,  $J=7.00\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H), 2.53 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 2.48 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H), 1.78–1.90 (m, 2H), 1.54–1.66 (m, 2H), 1.23–1.36 (m, 2H)。

実施例 30：3－[4－[4－(3－フェニルプロポキシ)フェニル]－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル] プロパン酸 トリフルオロ酢酸

塩





- 4- (3-アミノプロピル) フェノールの代わりに4- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを用いて、実施例4→実施例16で示される方法と同様の操作に付すことにより、
- 5 下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC:Rf 0.24 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=8:2:0.

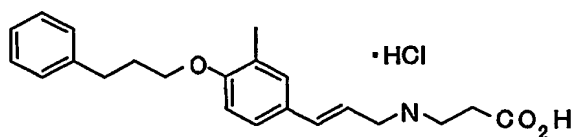
4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40 (d, J=8.97Hz, 2H), 7.10-7.30 (m, 5H), 6.90 (d, J=8.97Hz, 2H), 5.92-6.09 (m, 1H), 3.96 (t, J=6.22Hz, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.52 (t, J=7.04Hz, 2H), 3.47-3.68 (m, 2H), 2.88 (t, J=7.04Hz, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.79 (t, J=7.80Hz, 2H), 1.97-2.14 (m, 2H)。

#### 実施例31-01～実施例31-94

- β-アラニンの代わりに相当するアミン化合物を、(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]ブタ-2-エナールの代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例29と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例31-01 : 3- ( { (2E) -3- [3-メチル-4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] -2-プロペニル } アミノ ) プロパン酸 塩酸塩



TLC:Rf 0.15 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:

4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  2.05-2.13 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.73-2.86 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.79 (d,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 3.97 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 6.03-6.14 (m, 1H), 6.72-6.83 (m, 2H), 7.11-7.29 (m, 7H)。

- 5 実施例 3 1-0 2 : 3- ( { (2E) - 3- [3-メチル-4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] - 2-プロペニル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.16 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.78-1.86 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.64-2.79 (m, 4H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.78 (d,  $J=7.00\text{Hz}$ , 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 6.03-6.14 (m, 1H), 6.76 (d,  $J=15.50\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=8.00\text{Hz}$ , 1H), 7.09-7.28 (m, 7H)。

- 15 実施例 3 1-0 3 : 3- [ ( (2E) - 3- {3-メチル-4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.48-1.58 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.64 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.78 (d,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 3.97 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 6.02-6.14 (m, 1H), 6.76 (d,  $J=16.00\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=8.00\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.27 (m, 7H)。

- 25 実施例 3 1-0 4 : 3- ( { (2E) - 3- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] - 2-ブテニル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.76-1.82 (m, 4H), 2.14 (d,  $J=1.50\text{Hz}$ , 3H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.76 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.87 (d,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 3.96-4.01 (m, 2H), 5.75 (tq,  $J=7.50, 1.50\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ , 2H), 7.09-7.28 (m, 5H), 7.38 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ , 2H)。

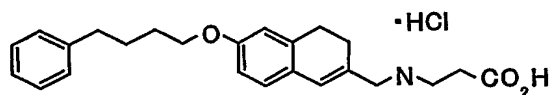
実施例 3 1-0 5 : 3- [ ( (2E) - 3- { 4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} - 2-ブテニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

4) ;

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.45-1.56 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.15 (d,  $J=1.50\text{Hz}$ , 3H), 2.63 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.87 (d,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 3.96 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H), 5.75 (tq,  $J=7.50, 1.50\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ , 2H), 7.10-7.26 (m, 5H), 7.38 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ , 2H)。

15 実施例 3 1-0 6 : 3- ( { [ 6- ( 4-フェニルブトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩



TLC : Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

4) ;

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.75-1.82 (m, 4H) 2.34 (t,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H) 2.63-2.71 (m, 2H) 2.77 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H) 2.85 (t,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H) 3.23-3.28 (m, 2H) 3.79 (s, 2H) 3.97 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H) 6.62 (s, 1H) 6.68-6.73 (m, 2H) 7.00 (d,  $J=7.50\text{Hz}$ , 1H) 7.11-7.28 (m, 5H)。

実施例 3 1-0 7 : 3- ( { [ 6- ( 4-フェニルブトキシ) - 3, 4-

ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} アミノ) ブタン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.42 (d, J=7.00Hz, 3H) 1.75-1.81 (m, 4H)  
 5 2.29-2.44 (m, 2H) 2.64-2.71 (m, 2H) 2.73-2.78 (m, 2H) 2.86 (t, J=8.00Hz, 2H) 3.61-3.72 (m, 1H) 3.82 (s, 2H) 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H) 6.64 (s, 1H) 6.68-6.73 (m, 2H) 7.00 (d, J=7.50Hz, 1H) 7.11-7.28 (m, 5H)。

実施例 31-08 : 2-メチル-3- ( { [6- (4-フェニルブトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} アミノ) プロパン酸 塩  
 10 酸塩

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.30 (d, J=7.00Hz, 3H) 1.73-1.82 (m, 4H) 2.33 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.63-2.71 (m, 2H) 2.81-2.95 (m, 3H) 3.06 (dd, J=13.00, 4.50Hz, 1H) 3.21-3.29 (m, 1H) 3.79 (s, 2H) 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H) 6.62 (s, 1H) 6.68-6.74 (m, 2H) 7.01 (d, J=8.00Hz, 1H) 7.10-7.28 (m, 5H)。  
 15

実施例 31-09 : 2-フルオロ-3- ( { [6- (4-フェニルブトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

20 TLC: Rf 0.16 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.74-1.82 (m, 4H) 2.35 (t, J=8.00Hz, 2H) 2.64-2.71 (m, 2H) 2.86 (t, J=8.00Hz, 2H) 3.47-3.72 (m, 2H) 3.85 (s, 2H) 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H) 5.36 (ddd, J=48.50, 8.00, 3.50Hz, 1H) 6.64 (s, 1H) 6.67-6.76 (m, 2H) 7.01 (d, J=8.00Hz, 1H) 7.10-7.30 (m, 5H)。  
 25

実施例 31-10 : 3- ( { (2E) -3- [2-メチル-4- (4-フ

エニルプトキシ) フェニル] - 2-プロペニル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.72-1.83 (m, 4H) 2.34 (s, 3H) 2.64-2.71 (m, 2H) 2.77 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H) 3.23-3.29 (m, 2H) 3.82 (d,  $J=7.00\text{Hz}$ , 2H) 3.96 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H) 5.96-6.08 (m, 1H) 6.70-6.75 (m, 2H) 7.06 (d,  $J=15.50\text{Hz}$ , 1H) 7.09-7.28 (m, 5H) 7.42 (d,  $J=9.50\text{Hz}$ , 1H)。

10 実施例 3 1-1 1: 3- ( { (2E) - 3- [4- (4-シクロヘキシルプトキシ) - 2-メチルフェニル] - 2-プロペニル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.81-1.00 (m, 2H) 1.13-1.35 (m, 6H) 1.41-1.54 (m, 2H) 1.62-1.80 (m, 7H) 2.34 (s, 3H) 2.77 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H) 3.24-3.29 (m, 2H) 3.82 (d,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H) 3.95 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H) 5.95-6.10 (m, 1H) 6.70-6.76 (m, 2H) 7.06 (d,  $J=15.50\text{Hz}$ , 1H) 7.43 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ , 1H)。

実施例 3 1-1 2: 3- ( { (2E) - 3- [4- (4-フェニルプトキシ) フェニル] - 2-プロペニル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

20 TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.39 (d,  $J=8.79\text{Hz}$ , 2H) 7.09-7.30 (m, 5H) 6.89 (d,  $J=8.79\text{Hz}$ , 2H) 6.80 (d,  $J=16.11\text{Hz}$ , 1H) 6.10 (dt,  $J=16.11$ ,  $7.32\text{Hz}$ , 1H) 3.92-4.04 (m, 2H) 3.79 (dd,  $J=7.32$ ,  $1.01\text{Hz}$ , 2H) 3.24-3.29 (m, 2H) 2.75 (t,  $J=6.59\text{Hz}$ , 2H) 2.60-2.71 (m, 2H) 1.71-1.86 (m, 4H)。

実施例 3 1-1 3: 3- [ ( (2E) - 3- { 4- [ 3- (4-クロロフ

エニル) プロポキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩  
酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :  
4) ;

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.40 (d,  $J=8.79\text{Hz}$ , 2H) 7.25 (d,  $J=8.60\text{Hz}$ , 2H)  
7.19 (d,  $J=8.60\text{Hz}$ , 2H) 6.89 (d,  $J=8.79\text{Hz}$ , 2H) 6.81 (d,  $J=15.74\text{Hz}$ , 1H)  
6.11 (dt,  $J=15.74$ , 7.14Hz, 1H) 3.96 (t,  $J=6.13\text{Hz}$ , 2H) 3.79 (d,  $J=7.14\text{Hz}$ ,  
2H) 3.20-3.29 (m, 2H) 2.69-2.84 (m, 4H) 1.98-2.11 (m, 2H)。

- 実施例 3 1-1 4 : 3- [ ( (2E) - 3- { 4- [ (4-メチルペンチ  
10 ル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :  
4) ;

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.40 (d,  $J=8.79\text{Hz}$ , 2H) 6.89 (d,  $J=8.79\text{Hz}$ , 2H)  
6.81 (d,  $J=15.74\text{Hz}$ , 1H) 6.11 (dt,  $J=15.74$ , 7.32Hz, 1H) 3.96 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ ,  
15 2H) 3.80 (d,  $J=7.32\text{Hz}$ , 2H) 3.22-3.29 (m, 2H) 2.75 (t,  $J=6.59\text{Hz}$ , 2H)  
1.70-1.84 (m, 2H) 1.51-1.68 (m, 1H) 1.28-1.43 (m, 2H) 0.93 (d,  $J=6.59\text{Hz}$ ,  
6H)。

- 実施例 3 1-1 5 : 3- [ ( (2E) - 3- { 2-クロロ-4- [ (5-  
フェニルペンチル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ] プロパ  
20 ン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :  
4) ;

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.59 (d,  $J=8.79\text{Hz}$ , 1H) 7.08-7.28 (m, 6H) 6.95 (d,  
 $J=2.56\text{Hz}$ , 1H) 6.87 (dd,  $J=8.79$ , 2.56Hz, 1H) 6.18 (dt,  $J=15.70$ , 7.16Hz,  
25 1H) 3.97 (t,  $J=6.41\text{Hz}$ , 2H) 3.85 (dd,  $J=7.16$ , 1.01Hz, 2H) 3.25-3.34 (m,  
2H) 2.77 (t,  $J=6.59\text{Hz}$ , 2H) 2.63 (t,  $J=7.69\text{Hz}$ , 2H) 1.74-1.87 (m, 2H)

1.61-1.74 (m, 2H) 1.41-1.57 (m, 2H)。

実施例 3 1-1 6 : 3- ( { (2 E) - 3- [2-クロロ-4- (4-フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-プロペニル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

5 TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58 (d, J=8.79Hz, 1H) 7.08-7.31 (m, 6H) 6.96 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.88 (dd, J=8.79, 2.56Hz, 1H) 6.18 (dt, J=15.84, 7.19Hz, 1H) 3.93-4.04 (m, 2H) 3.85 (dd, J=7.19, 1.10Hz, 2H) 3.25-3.33 (m, 2H)

10 2.77 (t, J=6.59Hz, 2H) 2.62-2.72 (m, 2H) 1.74-1.84 (m, 4H)。

実施例 3 1-1 7 : 3- [ ( (2 E) - 3- {2-クロロ-4- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

15 TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J=8.79Hz, 1H) 7.12-7.31 (m, 5H) 6.96 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.88 (dd, J=8.79, 2.56Hz, 1H) 6.18 (dt, J=15.74, 7.32Hz, 1H) 3.97 (t, J=6.22Hz, 2H) 3.85 (dd, J=7.32, 1.10Hz, 2H) 3.26-3.34 (m, 2H) 2.71-2.84 (m, 4H) 1.96-2.14 (m, 2H) ;

20 融点 : 1 1 9 ~ 1 2 4 °C。

実施例 3 1-1 8 : 3- ( { [6- (3-フェニルプロポキシ) - 2-ナフチル] メチル} アミノ) プロパン酸

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 : 4) ;

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD=5:1) : δ 2.19 (m, 2H) 2.47 (t, J=6.00Hz, 2H) 2.87 (m, 2H) 3.10 (t, J=6.00Hz, 2H) 4.10 (t, J=6.50Hz, 2H) 4.22 (s, 2 H)

7.12 (d, J=2.00Hz, 1H) 7.26 (m, 6H) 7.43 (dd, J=8.50, 2.00Hz, 1H) 7.79 (m, 3H)。

実施例 3 1-19 : 3- [ ( (2E) - 3- { 4- [ (4-tert-ブチルベンジル) オキシ] - 2-クロロフェニル} - 2-プロペニル) アミノ]

5 プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.40 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.41 (d, J=8.70Hz, 2H) 7.34 (d, J=8.70Hz, 2H) 7.17 (d, J=15.92Hz, 1H) 7.05 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.96 (dd, J=8.78, 2.56Hz, 1H) 6.21 (dt, J=15.92, 7.25Hz, 1H) 5.06 (s, 2H) 10 3.86 (dd, J=7.25, 0.82Hz, 2H) 3.25-3.35 (m, 2H) 2.78 (t, J=6.68Hz, 2H) 1.31 (s, 9H)。

実施例 3 1-20 : 3- ( { (2E) - 3- [ 4- (1, 1'-ビフェニル-4-イルメトキシ) - 2-クロロフェニル] - 2-プロペニル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

15 TLC : Rf 0.41 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.57-7.67 (m, 5H) 7.50 (d, J=8.40Hz, 2H) 7.39-7.46 (m, 2H) 7.29-7.37 (m, 1H) 7.19 (d, J=15.73Hz, 1H) 7.10 (d, J=2.38Hz, 1H) 7.00 (dd, J=8.78, 2.38Hz, 1H) 6.19 (dt, J=15.73, 7.25Hz, 1H) 5.16 (s, 2H) 3.85 (dd, J=7.25, 1.10Hz, 2H) 3.26-3.36 (m, 2H) 2.76 (t, 20 J=6.59Hz, 2H)。

実施例 3 1-21 : 3- [ ( (2E) - 3- { 2-クロロ-4- [ 3- (2-フルオロフェニル) プロポキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.39 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

25 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.12-7.30 (m, 3H) 6.96-7.13 (m, 2H) 6.95 (d, J=2.38Hz, 1H) 6.88 (dd, J=8.60, 2.38Hz, 1H)



6.21 (dt,  $J=15.74, 7.32\text{Hz}$ , 1H) 3.99 (t,  $J=6.13\text{Hz}$ , 2H) 3.86 (dd,  $J=7.32, 1.10\text{Hz}$ , 2H) 3.27-3.36 (m, 2H) 2.75-2.88 (m, 4H) 2.00-2.13 (m, 2H)。

実施例 3 1-2 2 : 1- { [ 6- ( 4-フェニルブトキシ) - 3, 4-ジ  
ヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

5 TLC : Rf 0.11 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :  
4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.75-1.80 (m, 4H), 2.27 (t,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H),  
2.63-2.71 (m, 2H), 2.82 (t,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.93-4.01 (m,  
4H), 4.16-4.46 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ ,

10 1H), 7.10-7.27 (m, 5H) ;

融点 : 152 ~ 155 °C。

実施例 3 1-2 3 : 3- ( { (2E) - 3- [ 2-メトキシ-4- ( 3-  
フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-プロペニル} アミノ) プロパン酸 塩  
酸塩

15 TLC : Rf 0.27 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.36 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.30 (m, 5H), 7.03 (d,  
 $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 6.35-6.62 (m, 2H), 6.05-6.26 (m, 1H), 3.89-4.06 (m, 2H),  
3.64-3.89 (m, 5H), 3.15-3.37 (m, 2H), 2.65-2.89 (m, 4H), 1.94-2.16 (m,  
2H)。

20 実施例 3 1-2 4 : 3- ( { (2E) - 3- [ 2-メトキシ-4- ( 4-  
フェニルブトキシ) フェニル] - 2-プロペニル} アミノ) プロパン酸 塩  
酸塩

TLC : Rf 0.28 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.36 (d,  $J=8.23\text{Hz}$ , 2H) 7.09-7.30 (m, 5H) 7.02 (d,  
25  $J=16.28\text{Hz}$ , 1H) 3.88-4.07 (m, 2H) 3.62-3.88 (m, 5H) 3.16-3.40 (m, 2H)  
2.46-2.85 (m, 4H) 1.71-1.87 (m, 4H)。

実施例 3 1-2 5 : 3- [ ( (2 E) - 3 - { 2-メトキシ-4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.36 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.09-7.29 (m, 5H), 7.02 (d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 6.41-6.58 (m, 2H), 6.04-6.30 (m, 1H), 3.98 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.67-3.89 (m, 5H), 3.05-3.43 (m, 2H), 2.74 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.54-2.71 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.60-1.76 (m, 2H), 1.42-1.59 (m, 2H)。

10 実施例 3 1-2 6 : 3- { [ (6- { 3- [ 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} - 2-ナフチル) メチル] アミノ} プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.16 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.5) ;

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.73-7.97 (m, 6H) 7.52 (dd,  $J=8.32, 1.56\text{Hz}$ , 1H) 7.25 (d,  $J=2.47\text{Hz}$ , 1H) 7.19 (dd,  $J=8.87, 2.47\text{Hz}$ , 1H) 4.37 (s, 2H) 4.14 (t,  $J=5.95\text{Hz}$ , 2H) 3.28-3.37 (m, 2H) 3.01-3.13 (m, 2H) 2.71-2.86 (m, 2H) 2.15-2.31 (m, 2H)。

実施例 3 1-2 7 : 3- [ ( { 6- [ 3- (2-クロロフェニル) プロポキシ] - 2-ナフチル} メチル) アミノ] プロパン酸 酢酸塩

20 TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.5) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.89 (s, 1H) 7.82 (d,  $J=8.42\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (d,  $J=8.42\text{Hz}$ , 1H) 7.49 (dd,  $J=8.60, 1.65\text{Hz}$ , 1H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.27-7.33 (m, 1H) 7.11-7.26 (m, 4H) 4.31 (s, 2H) 4.12 (t,  $J=6.13\text{Hz}$ , 2H) 3.20 (t,  $J=6.22\text{Hz}$ , 2H) 2.92-3.04 (m, 2H) 2.52 (t,  $J=6.22\text{Hz}$ , 2H) 2.08-2.24 (m, 2H) 1.95 (s, 3H)。

実施例 3 1-2 8 : 3- [ ( { 6- [ 3- (2, 6-ジクロロフェニル)

プロポキシ] - 2 - ナフチル} メチル) アミノ] プロパン酸 酢酸塩

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.5) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.89 (s, 1H) 7.83 (d, J=8.50Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.50Hz, 1H) 7.50 (dd, J=8.42, 1.46Hz, 1H) 7.35 (d, J=8.50Hz, 2H) 7.25  
5 (d, J=2.38Hz, 1H) 7.14-7.21 (m, 2H) 4.32 (s, 2H) 4.19 (t, J=6.04Hz, 2H) 3.15-3.25 (m, 4H) 2.49-2.57 (m, 2H) 2.08-2.20 (m, 2H) 1.93 (s, 3H)。

実施例 3 1 - 2 9 : 3 - ( { (2Z) - 3 - [ 4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] - 2 - プテニル } アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :  
10 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.10-7.29 (m, 7H), 6.94 (d, J=9.00Hz, 2H), 5.55 (tq, J=7.00, 1.50Hz, 1H), 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.63 (dd, J=7.00, 1.00Hz, 2H), 3.12 (t, J=6.50Hz, 2H), 2.80 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.62 (t, J=6.50Hz, 2H), 2.12-2.15 (m, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H)。

15 実施例 3 1 - 3 0 : 3 - [ ( (2E) - 3 - { 2 - クロロ - 4 - [ (4 - プロピルベンジル) オキシ] フェニル } - 2 - プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (n - ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.1Hz, 2H),  
20 7.14-7.23 (m, 3H), 7.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.18 (dt, J=9.0, 8.8Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (dd, J=7.3, 0.9Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 1.56-1.71 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。

実施例 3 1 - 3 1 : 3 - [ ( (2E) - 3 - { 2 - クロロ - 4 - [ (4 - ペンチルベンジル) オキシ] フェニル } - 2 - プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩  
25

TLC : Rf 0.22 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.32 (d, J=8.23Hz, 2H)  
7.12-7.23 (m, 3H) 7.06 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.96 (dd, J=8.60, 2.56Hz, 1H)  
6.09-6.31 (m, 1H) 5.06 (s, 2H) 3.85 (dd, J=7.23, 1.01Hz, 2H) 3.22-3.39 (m,  
5 2H) 2.76 (t, J=6.59Hz, 2H) 2.61 (t, J=8.10Hz, 2H) 1.54-1.68 (m, 2H)  
1.25-1.42 (m, 4H) 0.89 (t, J=6.90Hz, 3H)。

実施例 3 1-3 2 : 3- [ ( (2E) - 3- { 2-クロロ-4- [ (4-  
ヘキシルベンジル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ] プロパ  
ン酸 塩酸塩

10 TLC : Rf 0.25 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.1Hz, 2H),  
7.11-7.25 (m, 3H), 7.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H),  
6.06-6.30 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (dd, J=7.2, 1.0Hz, 2H), 3.19-3.40 (m,  
2H), 2.76 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.54-2.66 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 2H),  
15 1.26-1.38 (m, 6H), 0.83-0.93 (m, 3H)。

実施例 3 1-3 3 : 3- [ ( (2E) - 3- { 2-クロロ-4- [ (4-  
シクロヘキシルベンジル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ]  
プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.22 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H),  
7.13-7.25 (m, 3H), 7.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H),  
6.04-6.30 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.84 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.70-2.79 (m, 2H),  
2.42-2.58 (m, 2H), 1.69-1.89 (m, 5H), 1.20-1.52 (m, 6H)。

実施例 3 1-3 4 : 3- [ ( (2E) - 3- { 2-クロロ-4- [ (4-  
25 イソブチルベンジル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) アミノ] プロ  
パン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.24 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.07 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.97 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 6.18 (dt, J=15.6, 7.2Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.75 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.48 (d, J=7.3Hz, 2H), 1.76-1.95 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 6H)。

実施例 3 1-3 5 : 3- [ ( (2E) - 3- { 4- [ 2- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) エトキシ] - 2-クロロフェニル } - 2-プロペニル) アミノ ] プロパン酸 塩酸塩

10 TLC : Rf 0.25 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48-7.68 (m, 5H) 7.24-7.47 (m, 4H) 7.18 (d, J=15.92Hz, 1H) 6.99 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.91 (dd, J=8.69, 2.56Hz, 1H) 6.05-6.28 (m, 1H) 4.25 (t, J=6.68Hz, 2H) 3.85 (dd, J=7.32, 1.10Hz, 2H) 3.20-3.39 (m, 2H) 3.11 (t, J=6.68Hz, 2H) 2.76 (t, J=6.68Hz, 2H)。

15 実施例 3 1-3 6 : 3- [ ( (2E) - 3- { 4- [ (4-ブチルベンジル) オキシ] - 2-クロロフェニル } - 2-プロペニル) アミノ ] プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.18 (dt, J=15.9, 7.1Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (dd, J=7.1, 1.1Hz, 2H), 3.24-3.38 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.50-1.68 (m, 2H), 1.25-1.43 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。

25 実施例 3 1-3 7 : 3- { [ (2E) - 3- (2-クロロ-4- { 3- [ 4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロボキシ } フェニル) - 2-プロペニル] アミノ } プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.19 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49-7.67 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.18 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.07-6.29 (m, 1H), 4.00 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.85 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.17-3.41 (m, 2H), 2.89 (dd, J=8.1, 7.3Hz, 2H), 2.68-2.82 (m, 2H), 2.01-2.19 (m, 2H)。

実施例 31-38 : 3- ( { [1-メチル-6- (3-フェニルプロポキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } アミノ ) プロパン酸塩酸塩

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.31 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.11-7.28 (m, 5H), 6.71-6.79 (m, 2H), 3.92-3.99 (m, 4H), 3.27-3.33 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 6H), 2.33 (t, J=7.00Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01-2.11 (m, 2H)。

実施例 31-39 : 1- { [1-メチル-6- (3-フェニルプロポキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.32 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.11-7.28 (m, 5H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.20-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.67-3.78 (m, 1H), 2.69-2.83 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.01-2.11 (m, 2H)。

実施例 31-40 : 3- ( { [6- (4-フェニルプロトキシ) -1H-インデン-2-イル] メチル } アミノ ) プロパン酸

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.04-7.33 (m, 7H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.74-6.84 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 4H)。

- 5 実施例 3 1-4 1 : 3- ( { (2E) - 2-メチル-3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-プロペニル } アミノ ) プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.12-7.29 (m, 7H), 6.91 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H), 6.65-6.68 (m, 1H), 3.97 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (s, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.00 (d,  $J=1.00\text{Hz}$ , 3H)。

実施例 3 1-4 2 : 3- ( { (2E) - 2-メチル-3- [4- (4-フェニルプロトキシ) フェニル] - 2-プロペニル } アミノ ) プロパン酸 塩酸

- 15 塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.10-7.29 (m, 7H), 6.91 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H), 6.64-6.67 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.25-3.29 (m, 2H), 2.78 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.00 (d,  $J=1.00\text{Hz}$ , 3H), 1.76-1.82 (m, 4H)。

実施例 3 1-4 3 : 3- [ ( { 6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル ) アミノ ] プロパン酸 塩酸塩

- 25 TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.31 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H), 6.75 (dd,  $J=8.50$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 3.91-3.99 (m, 4H), 3.27-3.34 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 6H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.16 (t,  $J=1.5\text{Hz}$ , 3H), 2.00-2.11 (m, 2H)。

- 5 実施例 3 1-4 4 : 1- ( { 6- [ 3- ( 4-クロロフェニル) プロポキシ ] - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル } メチル) - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.32 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H), 6.76 (dd,  $J=8.50$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.15-4.47 (m, 6H), 3.96 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 3.65-3.80 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 5H), 1.99-2.11 (m, 2H) ;

融点 : 147 ~ 150 °C。

- 15 実施例 3 1-4 5 : 3- ( { [ 6- ( 3-シクロヘキシルプロポキシ ) - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル ] メチル } アミノ ) プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.30 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 4H), 3.26-3.34 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 4H), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.16 (t,  $J=1.50\text{Hz}$ , 3H), 1.61-1.83 (m, 7H), 1.12-1.40 (m, 6H), 0.84-1.01 (m, 2H)。

- 25 実施例 3 1-4 6 : 1- { [ 6- ( 3-シクロヘキシルプロポキシ ) - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル ] メチル } - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩



TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.32 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (dd,  $J=8.50$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.48 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (t,  $J=6.50\text{Hz}$ , 2H), 3.67-3.79 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 1.61-1.82 (m, 7H), 1.11-1.39 (m, 6H), 0.83-1.00 (m, 2H) ;

融点 : 160 ~ 163 °C。

実施例 31-47 : 1 - ( { 1-メチル-6 - [ 3 - ( 4-メチルフェニル ) プロポキシ ] - 3 , 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル ) - 3 - アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.32 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.06-7.08 (m, 4H), 6.75 (dd,  $J=8.50$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.48 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 3.65-3.78 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 4H), 2.19-2.29 (m, 8H), 1.97-2.09 (m, 2H)。

実施例 31-48 : 1 - [ ( 1-メチル-6 - { 3 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] プロポキシ } - 3 , 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル ) メチル ] - 3 - アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H), 7.40 (d,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (dd,  $J=8.50$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.49 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 3.64-3.78 (m, 1H), 2.89 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.05-2.15 (m, 2H)。

実施例 3 1-49: 1-({6-[3-(2-クロロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:

5 4);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.25-7.38 (m, 3H), 7.13-7.24 (m, 2H), 6.77 (dd,  $J=8.50, 2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.99 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 3.65-3.76 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.02-2.13 (m, 2H)。

10 実施例 3 1-50: 1-({6-[3-(2-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.33 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 6.98-7.10 (m, 2H), 6.76 (dd,  $J=8.50, 2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.19-4.46 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 3.65-3.78 (m, 1H), 2.83 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.00-2.11 (m, 2H);

20 融点: 133~135°C。

実施例 3 1-51: 1-{[1-クロロ-6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.15 (n-ブタノール: 酢酸: 水=20:4:1);

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.56 (d,  $J=8.60\text{Hz}$ , 1H), 7.06-7.35 (m, 5H), 6.63-6.88 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.22-4.59 (m, 4H), 3.94-4.06 (m, 2H),

3.61-3.81 (m, 1H), 2.84 (t, J=8.40Hz, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.47 (t, J=7.20Hz, 2H), 1.67-1.90 (m, 4H)。

実施例 3 1-5 2 : 3- ( { [1-クロロ-6- (4-フェニルブトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } アミノ) プロパン酸 塩

5 酸塩

TLC : Rf 0.27 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00-7.35 (m, 5H), 6.64-6.86 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.19-3.45 (m, 2H), 2.88 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.53 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.74-1.84 (m, 4H)。

10

実施例 3 1-5 3 : 1- ( { 6- [3- (4-フルオロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

15

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.32 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.50, 5.50Hz, 2H), 6.98 (t, J=8.50Hz, 2H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.18-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.66-3.75 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 4H), 2.20-2.28 (m, 5H), 1.99-2.10 (m,

20 2H) ;

融点 : 135 ~ 137 °C。

実施例 3 1-5 4 : 1- ( { 6- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.30-7.35 (m, 3H), 7.20 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 2H), 6.77 (dd,  $J=8.50$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.20-4.46 (m, 4H), 4.13-4.19 (m, 4H), 3.61-3.78 (m, 1H), 3.01 (t,  $J=7.00\text{Hz}$ , 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 5H), 1.30 (s, 9H)。

- 5 実施例 3 1-5 5 : 1- { [6- (1, 1'-ビフェニル-4-イルメトキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.58-7.64 (m, 4H), 7.49 (d,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (t,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 6.87 (dd,  $J=8.50$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 5.14 (s, 2H), 4.21-4.44 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.64-3.77 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 5H)。

- 15 実施例 3 1-5 6 : 1- ( {6- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.30-7.37 (m, 3H), 7.14-7.20 (m, 1H), 6.77 (dd,  $J=8.7$ ,  $2.6\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 4.19-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.06 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.62-3.78 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H)。

- 実施例 3 1-5 7 : 1- [ (6- {3- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

- 25 TLC : Rf 0.20 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.82 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.33 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H),

6.75 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.19-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H)。

実施例 3 1-5 8 : 1- { [1-メチル-6-(オクチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.32 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.18-4.44 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.63-3.77 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.31 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.23-1.53 (m, 10H), 0.84-0.95 (m, 3H)。

実施例 3 1-5 9 : 1- { [6-(3, 3-ジフェニルプロポキシ)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.10-7.37 (m, 11H), 6.63-6.73 (m, 2H), 4.19-4.45 (m, 5H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.64-3.77 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.44-2.57 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.29 (m, 2H) ;

融点 : 77 ~ 83 °C。

実施例 3 1-6 0 : 1- ( {1-メチル-6- [ (4-プロピルベンジル) オキシ] -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.23 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.27-7.36 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.84 (dd, J=8.1, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.21-4.43 (m,

4H), 4.15 (s, 2H), 3.62-3.76 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.58 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 1.56-1.71 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H);

融点: 144~150°C。

- 5 実施例 31-61: 1-({6-[ (4-イソブチルベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (n-ブタノール: 酢酸: 水=20:4:1);

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.24-7.43 (m, 3H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.73-6.94 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.06-4.47 (m, 4H), 3.60-3.82 (m, 1H), 2.73 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.48 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.13-2.31 (m, 5H), 1.69-1.98 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.6Hz, 6H)。

- 15 実施例 31-62: 1-({6-[ (4-tert-ブチルベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (n-ブタノール: 酢酸: 水=20:4:1);

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.37-7.43 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H), 6.84 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.19-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.62-3.78 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 2H), 1.31 (s, 9H)。

実施例 31-63: 1-({1-メチル-6-[3-(2-メチルフェニル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.22 (n-ブタノール: 酢酸: 水=20:4:1);

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02-7.15 (m, 4H), 6.77 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.21-4.42 (m, 4H), 4.16 (s,

2H), 3.98 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.63-3.77 (m, 1H), 2.68-2.84 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.32 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 2H) ;

融点 : 160 ~ 165 °C。

実施例 3 1-6 4 : 1- ( { 1-メチル-6- [ (4-フェニルブチル) スルファニル] -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 20 : 5 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.31 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05-7.27 (m, 7H), 4.23-4.42 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.95 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.61 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.57-1.81 (m, 4H)。

実施例 3 1-6 5 : 1- { [1-メチル-6- (2-ナフチルメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

15 TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.81-7.91 (m, 4H), 7.54 (dd, J=8.50, 1.50Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.50Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.50Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.19-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.64-3.77 (m, 1H), 2.74 (t, J=8.00Hz, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H)。

実施例 3 1-6 6 : 1- { [1-メチル-6- (2-キノリニルメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸 二塩酸塩

25 TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.17 (d, J=8.50Hz, 1H), 8.32-8.41 (m, 2H),

8.15-8.24 (m, 2H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.44 (d, J=9.00Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.38-4.49 (m, 2H), 4.16-4.34 (m, 4H), 3.65-3.82 (m, 1H), 2.80 (t, J=8.00Hz, 2H), 2.23-2.34 (m, 5H)。

実施例 3 1-6 7 : 1- { [6- (1-ベンゾチエン-2-イルメトキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.80-7.84 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 4H), 6.91 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.50Hz, 1H), 5.38 (d, J=1.00Hz, 2H), 4.18-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.63-3.77 (m, 1H), 2.75 (t, J=8.00Hz, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H)。

実施例 3 1-6 8 : 1- ( {6- [3- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.18-4.47 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 5H), 2.00-2.10 (m, 2H) ;

融点 : 132 ~ 133 °C。

実施例 3 1-6 9 : 1- { [6- (4-ブチルフェノキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル] メチル} アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.38 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.85-6.98 (m, 2H), 6.73-6.83 (m, 2H), 4.20-4.45 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.58-3.81 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 2H), 2.60 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.32 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.29-1.44 (m, 2H), 0.94 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H)。

実施例 3 1-70 : 1- { [6- (1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.55-7.59 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.36 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 6.92 (dd,  $J=8.50$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.20-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 2.75 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 2.19-2.29 (m, 5H)。

実施例 3 1-71 : 1- ( {1-メチル-6- [ (3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メトキシ] -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03-8.09 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.39 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.20-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 2.77 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 2.20-2.31 (m, 5H)。

実施例 3 1-72 : 1- [ (1-メチル-6- { [ (2E) -3-フェニル-2-プロペニル] オキシ} -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.37–7.45 (m, 2H), 7.27–7.38 (m, 3H), 7.19–7.26 (m, 1H), 6.85 (dd,  $J=8.50$ , 2.50Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (dt,  $J=16.00$ , 1.50Hz, 1H), 6.44 (dt,  $J=16.00$ , 5.50Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J=5.50$ , 1.50Hz, 2H), 4.19–4.44 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.65–3.76 (m, 1H), 2.72–2.79 (m, 2H), 2.20–2.30 (m, 5H)。

実施例 3 1–7 3 : 1 – ( { 6 – [ 3 – ( 3 – フルオロフェニル ) プロポキシ ] – 1 – メチル – 3 , 4 – ジヒドロ – 2 – ナフタレニル } メチル ) – 3 – アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

10 TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.33 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.21–7.30 (m, 1H), 7.02 (d,  $J=8.00\text{Hz}$ , 1H), 6.84–6.98 (m, 2H), 6.76 (dd,  $J=8.50$ , 2.50Hz, 1H), 6.72 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.20–4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t,  $J=6.00\text{Hz}$ , 2H), 15 3.64–3.78 (m, 1H), 2.81 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (t,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H), 2.19–2.29 (m, 5H), 2.01–2.12 (m, 2H) ;

融点 : 1 5 7 ~ 1 6 1 °C。

実施例 3 1–7 4 : 1 – ( { 6 – [ 3 – ( 2 , 4 – ジクロロフェニル ) プロポキシ ] – 1 – メチル – 3 , 4 – ジヒドロナフタレン – 2 – イル } メチル )  
20 アゼチジン – 3 – カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (n – ブタノール : 酢酸 : 水 = 2 0 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.41 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (dd,  $J=8.4$ , 2.2Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J=8.6$ , 2.4Hz, 1H), 6.71 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.19–4.42 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.99 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.62–3.76 (m, 1H), 2.87–2.96 (m, 2H), 2.69–2.78 (m, 2H), 25 2.22 (s, 3H), 2.18–2.29 (m, 2H), 2.00–2.12 (m, 2H) ;

融点：121～126℃。

実施例 31-75： 1-（{6-[3-(2,4-ジメチルフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

5 TLC：Rf 0.16 (n-ブタノール：酢酸：水=20：4：1)；

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)：δ 7.32 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.19-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 10 3H), 2.15-2.32 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 2H)；

融点：132～136℃。

実施例 31-76： 1-（{6-[(4-エチルベンジル)オキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

15 TLC：Rf 0.16 (n-ブタノール：酢酸：水=20：4：1)；

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)：δ 7.29-7.37 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.84 (dd, J=8.5, 2.8Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22-4.42 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.63-3.78 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.64 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.6Hz, 3H)。

20 実施例 31-77： 1-（{6-[(4-シクロヘキシルベンジル)オキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC：Rf 0.14 (n-ブタノール：酢酸：水=20：4：1)；

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)：δ 7.27-7.41 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.84 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.20-4.43 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.45-2.57 (m, 1H), 25

2.21 (s, 3H), 2.17-2.29 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 5H), 1.34-1.54 (m, 5H) ;

融点 : 154 ~ 158 °C。

実施例 31-78 : 1- ( { 6- [ 3- ( 4-クロロフェニル ) プロポキシ ] - 1-エチル- 3, 4-ジヒドロナフタレン- 2-イル } メチル ) アゼチジン- 3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 5 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.34 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.77 (dd, J=8.60, 2.56Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.56Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.09-4.54 (m, 4H), 3.96 (t, J=6.13Hz, 2H), 3.63-3.78 (m, 1H), 2.64-2.85 (m, 6H), 2.20 (t, J=7.80Hz, 2H), 1.96-2.13 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.50Hz, 3H) ;

融点 : 102 ~ 105 °C。

実施例 31-79 : 1- { [ 3-メチル- 6- ( 4-フェニルブトキシ ) - 1-ベンゾフラン- 2-イル ] メチル } アゼチジン- 3-カルボン酸

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 7.36 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 5H), 7.06 (d, J=2.20Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.60, 2.20Hz, 1H), 3.97-4.03 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.25 (t, J=6.68Hz, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.68-1.79 (m, 4H)。

実施例 31-80 : 1- ( { 6- [ 3- ( 2, 4-ジフルオロフェニル ) プロポキシ ] - 1-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2-ナフタレニル } メチル ) - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H),

6.82-6.92 (m, 2H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.18-4.44 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.66-3.77 (m, 1H), 2.81 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 1.99-2.10 (m, 2H) ;

5 融点 : 126 ~ 129 °C。

実施例 3 1-8 1 : 1 - ( { 6 - [ 2 - ( 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) エトキシ ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル ) - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

10 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.34 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 6.80 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.19-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.64-3.77 (m, 1H), 2.99-3.14 (m, 2H), 2.60-2.79 (m, 5H), 2.20-2.30 (m, 5H), 1.92-2.02 (m,

15 2H) ;

融点 : 129 ~ 132 °C。

実施例 3 1-8 2 : 1 - { [ 6 - ( 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ ) - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル ] メチル } - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

20 TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 6.79 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (d, J=7.00Hz, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 25 3.06-3.18 (m, 2H), 2.78-2.99 (m, 3H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 5H)。

実施例 3 1-8 3 : 1- { [6- (ビシクロ [4. 2. 0] オクター 1, 3, 5-トリエン-7-イルメトキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :

5 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.33 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.24 (m, 4H), 6.81 (dd,  $J=8.50$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.24-4.43 (m, 4H), 4.20 (d,  $J=7.00\text{Hz}$ , 2H), 4.16 (s, 2H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 1H), 3.38 (dd,  $J=14.00$ ,  $5.00\text{Hz}$ , 1H), 2.96 (dd,  $J=14.00$ ,  $2.50\text{Hz}$ , 1H), 2.70-2.78 (m, 10 2H), 2.20-2.29 (m, 5H)。

実施例 3 1-8 4 : 1- [ (1-メチル-6- {3- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 20 : 5 : 1) ;

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.42-7.54 (m, 4H), 7.31 (d,  $J=8.60\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (dd,  $J=8.60$ ,  $2.75\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=2.75\text{Hz}$ , 1H), 4.11-4.27 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.97 (t,  $J=6.13\text{Hz}$ , 2H), 3.33-3.51 (m, 1H), 2.89 (t,  $J=7.87\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (t,  $J=8.05\text{Hz}$ , 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.00-2.16 (m, 2H) ;  
融点 : 125 ~ 133 °C。

20 実施例 3 1-8 5 : 1- ( {1-メチル-6- [3- (3-メチルフェニル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 20 : 5 : 1) ;

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.30 (d,  $J=8.60\text{Hz}$ , 1H), 7.06-7.19 (m, 1H), 6.92-7.04 (m, 3H), 6.74 (dd,  $J=8.60$ ,  $2.74\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=2.74\text{Hz}$ , 1H), 4.07-4.24 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.94 (t,  $J=6.22\text{Hz}$ , 2H), 3.33-3.49 (m, 1H),

2.64-2.81 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.29 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H);

融点: 148~153°C。

5 実施例 31-86: 1-({6-[3-(3-クロロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:5:1);

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.31 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.08-7.20 (m, 2H), 6.75 (dd, J=8.60, 2.74Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.74Hz, 1H),  
10 4.10-4.26 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.13Hz, 2H), 3.34-3.51 (m, 1H), 2.79 (t, J=7.87Hz, 2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 2H);

融点: 151~153°C。

15 実施例 31-87: 1-({6-[3-(3,4-ジクロロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:5:1);

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.39 (d, J=8.23Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.42Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.23, 2.20Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.42, 2.65Hz, 1H),  
20 6.70 (d, J=2.65Hz, 1H), 4.06-4.25 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.13Hz, 2H), 3.33-3.47 (m, 1H), 2.79 (t, J=8.05Hz, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H);

融点: 74~81°C。

25 実施例 31-88: 1-({6-[2-(4-エチルフェニル)エトキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 20 : 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.30 (d,  $J=8.42\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J=7.80\text{Hz}$ , 2H),  
7.12 (d,  $J=7.80\text{Hz}$ , 2H), 6.76 (dd,  $J=8.42$ ,  $2.56\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=2.56\text{Hz}$ ,  
1H), 4.07-4.27 (m, 6H), 4.08 (s, 2H), 3.34-3.48 (m, 1H), 3.01 (t,  $J=6.86\text{Hz}$ ,  
5 2H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.60 (q,  $J=7.75\text{Hz}$ , 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.19 (s,  
3H), 1.20 (t,  $J=7.68\text{Hz}$ , 3H) ;

融点 : 158 ~ 163 °C。

実施例 31-89 : 1 - ( { 6 - [ 2 - ( 4 - イソプロピルフェニル ) エ  
トキシ ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル } メチル )

10 アゼチジン - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 20 : 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.30 (d,  $J=8.42\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J=8.24\text{Hz}$ , 2H),  
7.15 (d,  $J=8.24\text{Hz}$ , 2H), 6.76 (dd,  $J=8.42$ ,  $2.65\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=2.65\text{Hz}$ ,  
1H), 4.10-4.27 (m, 6H), 4.07 (s, 2H), 3.33-3.49 (m, 1H), 3.01 (t,  $J=6.86\text{Hz}$ ,  
15 2H), 2.77-2.93 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15-2.29 (m, 2H),  
1.22 (d,  $J=6.95\text{Hz}$ , 6H) ;

融点 : 148 ~ 152 °C。

実施例 31-90 : 1 - [ ( 1 - メチル - 6 - { 3 - [ 3 - ( トリフルオ  
ロメトキシ ) フェニル ] プロポキシ } - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 -

20 イル ) メチル ] アゼチジン - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 20 : 5 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.28-7.40 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.02-7.15  
(m, 2H), 6.76 (dd,  $J=8.60$ ,  $2.75\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=2.75\text{Hz}$ , 1H), 4.12-4.28  
(m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.97 (t,  $J=6.13\text{Hz}$ , 2H), 3.35-3.52 (m, 1H), 2.84 (t,  
25  $J=7.86\text{Hz}$ , 2H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.31 (m, 2H),  
1.97-2.14 (m, 2H) ;



融点：136～139℃。

実施例 3 1-9 1： 1- { [1-メチル-6- (3-フェニルプロキシ)-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

5 TLC：Rf 0.30 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )： $\delta$  7.10-7.34 (m, 6H), 6.68 (dd,  $J=8.50, 2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.46 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.65-3.94 (m, 3H), 2.91-3.04 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 5H), 1.93-2.12 (m, 2H), 1.30 (d,  $J=7.00\text{Hz}$ , 3H)；

融点：127～133℃。

実施例 3 1-9 2： 1- { [1-メチル-6- (2-メチル-3-フェニルプロキシ)-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

15 TLC：Rf 0.30 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )： $\delta$  7.32 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 3H), 6.75 (dd,  $J=8.50, 2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.36-4.48 (m, 2H), 4.19-4.33 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.65-3.86 (m, 3H), 2.84 (dd,  $J=13.00, 6.50\text{Hz}$ , 1H), 2.73 (t,  $J=8.00\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (dd,  $J=13.00, 7.50\text{Hz}$ , 1H), 2.15-2.29 (m, 6H), 1.01 (d,  $J=7.00\text{Hz}$ , 3H)；

融点：105～110℃。

実施例 3 1-9 3： 1- { [1-メチル-6- (1-メチル-3-フェニルプロキシ)-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

25 TLC：Rf 0.30 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：

4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.31 (d,  $J=8.50\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 3H), 6.72 (dd,  $J=8.50, 2.50\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J=2.50\text{Hz}$ , 1H), 4.20-4.47 (m, 5H), 4.16 (s, 2H), 3.64-3.80 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 4H), 2.19-2.31 (m, 5H), 1.80-2.09 (m, 2H), 1.29 (d,  $J=6.00\text{Hz}$ , 3H)。

実施例 3 1-94 : 1 - ( { 6 - [ 1 - ( 4 - イソブチルフェニル ) エトキシ ] - 1 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル } メチル ) アゼチジン - 3 - カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.18 ( n - ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1 ) ;

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.19-7.29 (m, 3H), 7.09 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 6.65-6.75 (m, 2H), 5.37 (q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.40 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.60-3.75 (m, 1H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.43 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.57 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 0.87 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H)。

15 実施例 3 2 : 3 - [ メチル ( { 6 - [ ( 5 - フェニルペンチル ) オキシ ] - 2 - ナフチル } メチル ) アミノ ] プロパン酸

メチル ( { 6 - [ ( 5 - フェニルペンチル ) オキシ ] - 2 - ナフチル } メチル ) アミン ( 15 mg ) にアクリル酸 ( 6 . 2  $\mu\text{L}$  ) を加え、さらに全量が 390  $\mu\text{L}$  になるまでメタノールを加え、60℃で24時間攪拌した。反応液を濃縮後、プレパラティブ TLC ( クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4 ) にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 ( 11 . 2 mg ) を得た。

20 TLC : Rf 0.35 ( クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4 ) ;

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.79 (s, 1H) 7.77 (d,  $J=8.51\text{Hz}$ , 1H) 7.76 (d,  $J=8.97\text{Hz}$ , 1H) 7.46 (dd,  $J=8.51, 1.74\text{Hz}$ , 1H) 7.03-7.31 (m, 7H) 4.01-4.11

(m, 4H) 3.09 (t, J=7.04Hz, 2H) 2.63 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.53 (s, 3H)  
2.48-2.57 (m, 2H) 1.77-1.93 (m, 2H) 1.63-1.77 (m, 2H) 1.43-1.62 (m, 2H)。

実施例 3 2-0 1 ~ 実施例 3 2-1 2

メチル ( { 6 - [ ( 5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メ  
5 チル) アミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、実施例 3 2 と同様  
の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 3 2-0 1 : 3 - [ エチル ( { 6 - [ ( 5 - フェニルペンチル) オ  
キシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミノ ] プロパン酸

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 :  
10 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (s, 1H) 7.72-7.82 (m, 2H) 7.47 (dd, J=8.42,  
1.83Hz, 1H) 7.06-7.29 (m, 7H) 4.22 (s, 2H) 4.05 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.20 (t,  
J=6.86Hz, 2H) 3.00 (q, J=7.20Hz, 2H) 2.62 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.53 (t,  
J=6.86Hz, 2H) 1.76-1.93 (m, 2H) 1.62-1.75 (m, 2H) 1.43-1.61 (m, 2H)  
15 1.25 (t, J=7.20Hz, 3H)。

実施例 3 2-0 2 : 3 - [ ( { 6 - [ ( 5 - フェニルペンチル) オキシ]  
- 2 - ナフチル } メチル) (プロピル) アミノ ] プロパン酸

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 :  
4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.89 (s, 1H) 7.84 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.80 (d,  
20 J=9.15Hz, 1H) 7.49 (dd, J=8.42, 1.65Hz, 1H) 7.06-7.30 (m, 7H) 4.39 (s,  
2H) 4.08 (t, J=6.40Hz, 2H) 3.26-3.40 (m, 2H) 2.93-3.13 (m, 2H) 2.64 (t,  
J=7.68Hz, 2H) 2.59 (t, J=6.31Hz, 2H) 1.80-1.94 (m, 2H) 1.62-1.79 (m, 4H)  
1.46-1.62 (m, 2H) 0.90 (t, J=7.41Hz, 3H)。

実施例 3 2-0 3 : 3 - [ イソプロピル ( { 6 - [ ( 5 - フェニルペンチ  
25 ル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミノ ] プロパン酸

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.79 (s, 1H) 7.75 (d, J=8.60Hz, 1H) 7.73 (d, J=9.15Hz, 1H) 7.48 (dd, J=8.60, 1.74Hz, 1H) 7.04-7.29 (m, 7H) 4.07 (t, J=6.31Hz, 2H) 4.01-4.13 (m, 2H) 2.93-3.13 (m, 2H) 2.65 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.44 (t, J=6.68Hz, 2H) 1.79-1.94 (m, 2H) 1.64-1.79 (m, 2H) 1.47-1.63 (m, 2H) 1.25-1.34 (m, 1H) 1.21 (d, J=6.59Hz, 6H)。

実施例 3 2 - 0 4 : 3 - [ (2 - ヒドロキシエチル) ( { 6 - [ (5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミノ ] プロパン酸

10 TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.90 (s, 1H) 7.75-7.87 (m, 2H) 7.52 (dd, J=8.32, 1.74Hz, 1H) 7.05-7.30 (m, 7H) 4.46 (s, 2H) 4.09 (t, J=6.40Hz, 2H) 3.83 (t, J=5.20Hz, 2H) 3.37 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.20 (t, J=5.20Hz, 2H) 2.65 (t, J=7.55Hz, 2H) 2.60 (t, J=6.31Hz, 2H) 1.80-1.95 (m, 2H) 1.64-1.79 (m, 2H) 1.46-1.63 (m, 2H)。

実施例 3 2 - 0 5 : 3 - { 4 - メトキシ - 4 - [ 4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル ] - 1 - ピペリジニル } プロパン酸

20 TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.33 (d, J=8.97Hz, 2H) 7.09-7.29 (m, 5H) 6.93 (d, J=8.97Hz, 2H) 3.97 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.38-3.52 (m, 2H) 3.17-3.38 (m, 4H) 2.95 (s, 3H) 2.79 (t, J=7.55Hz, 2H) 2.57 (t, J=6.59Hz, 2H) 2.26-2.41 (m, 2H) 1.98-2.24 (m, 4H)。

25 実施例 3 2 - 0 6 : 3 - { 4 - [ 4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル ] - 1 - ピペリジニル } プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.09-7.30 (m, 7H) 6.86 (d,  $J=8.78\text{Hz}$ , 2H) 3.93 (t,  $J=6.31\text{Hz}$ , 2H) 3.60-3.74 (m, 2H) 3.44 (t,  $J=7.04\text{Hz}$ , 2H) 3.06-3.23 (m, 2H)  
 5 2.84 (t,  $J=7.04\text{Hz}$ , 2H) 2.78 (t,  $J=7.04\text{Hz}$ , 2H) 2.71-2.91 (m, 1H) 1.98-2.17 (m, 4H) 1.86-1.98 (m, 2H)。

実施例 32-07 : 3-[5-メチル-4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]プロパン酸

10 TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.13-7.31 (m, 5H), 7.11 (d,  $J=8.78\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J=8.78\text{Hz}$ , 2H), 3.95 (t,  $J=6.22\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (s, 2H), 3.26-3.37 (m, 4H), 2.79 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H), 2.52-2.69 (m, 4H), 1.95-2.13 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)。

15 実施例 32-08 : 3-{4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-1-ピペラジニル}プロパン酸 ニ塩酸塩

TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.10-7.33 (m, 5H) 6.97-7.10 (m, 2H) 6.88 (d,  $J=7.32\text{Hz}$ , 2H) 3.92 (t,  $J=6.31\text{Hz}$ , 2H) 3.52 (t,  $J=7.23\text{Hz}$ , 2H) 3.34-3.78 (m, 8H) 2.89 (t,  $J=7.23\text{Hz}$ , 2H) 2.78 (t,  $J=7.59\text{Hz}$ , 2H) 1.93-2.14 (m, 2H)。

実施例 32-09 : 3-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル]プロパン酸 塩酸塩

25 TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  6.99-7.37 (m, 6H) 6.85 (dd,  $J=8.60, 2.74\text{Hz}$ , 1H)

6.79 (d,  $J=2.74\text{Hz}$ , 1H) 4.21-4.66 (m, 2H) 3.95 (t,  $J=6.31\text{Hz}$ , 2H) 3.55 (t,  $J=7.04\text{Hz}$ , 2H) 3.35-3.85 (m, 2H) 3.03-3.26 (m, 2H) 2.93 (t,  $J=7.04\text{Hz}$ , 2H) 2.78 (t,  $J=7.59\text{Hz}$ , 2H) 1.96-2.15 (m, 2H)。

実施例 3 2-1 0 : 3- [6- [(5-フェニルペンチル) オキシ] - 3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリニル] プロパン酸 塩酸塩  
TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.01-7.32 (m, 6H) 6.83 (dd,  $J=8.42$ , 2.56Hz, 1H) 6.79 (d,  $J=2.56\text{Hz}$ , 1H) 4.40 (s, 2H) 3.95 (t,  $J=6.31\text{Hz}$ , 2H) 3.51-3.68 (m, 2H) 3.54 (t,  $J=7.04\text{Hz}$ , 2H) 3.09-3.23 (m, 2H) 2.91 (t,  $J=7.04\text{Hz}$ , 2H) 2.63 (t,  $J=7.55\text{Hz}$ , 2H) 1.73-1.90 (m, 2H) 1.59-1.73 (m, 2H) 1.36-1.59 (m, 2H)。

実施例 3 2-1 1 : 3- { (3Z) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) ベンジリデン] - 1-ピペリジニル} プロパン酸 塩酸塩  
TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.15-7.30 (m, 5H) 7.13 (d,  $J=8.78\text{Hz}$ , 2H) 6.91 (d,  $J=8.78\text{Hz}$ , 2H) 6.67 (s, 1H) 3.95 (t,  $J=6.31\text{Hz}$ , 2H) 3.87-3.96 (m, 2H) 3.31-3.35 (m, 2H) 3.21 (t,  $J=6.68\text{Hz}$ , 2H) 2.79 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H) 2.45-2.54 (m, 2H) 2.42 (t,  $J=6.68\text{Hz}$ , 2H) 2.00-2.14 (m, 2H) 1.88-2.01 (m, 2H)。

実施例 3 2-1 2 : 3- { (3E) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) ベンジリデン] - 1-ピペリジニル} プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.06-7.30 (m, 7H) 6.89 (d,  $J=8.78\text{Hz}$ , 2H) 6.61 (s, 1H) 3.96 (t,  $J=6.22\text{Hz}$ , 2H) 3.84 (s, 2H) 3.19-3.40 (m, 4H) 2.79 (t,  $J=7.50\text{Hz}$ , 2H) 2.58-2.68 (m, 2H) 2.58 (t,  $J=6.68\text{Hz}$ , 2H) 1.98-2.12 (m, 2H)

1.79-1.96 (m, 2H)。

実施例 3 3 : 3-[(3-{4-[3-(4-メチルフェニル)プロポキシ]フェニル}プロピル)アミノ]プロパン酸 塩酸塩

- 実施例 5 で製造した化合物 (48 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL)
- 5 溶液に 3-(4-メチルフェニル)プロパノール (19 mg)、ジエチルアゾジカルボキシレート (60 mg) およびポリマーサポータッドトリフェニルホスフィン (2.3 mmol/g, 60 mg) を加え室温で 2 日撹拌した。不溶物をろ去し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、エーテル化合物を得た。得られた化合物
- 10 の 1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液に 4 N 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (0.8 mL) を加え、40 °C にて 1 時間撹拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物 (32.5 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

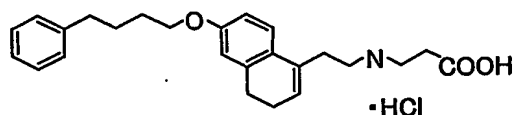
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.01-7.17 (m, 6H), 6.76-6.91 (m, 2H), 3.90 (t, J=6.31Hz, 2H), 3.24 (t, J=6.59Hz, 2H), 2.93-3.08 (m, 2H), 2.57-2.80 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.87-2.10 (m, 4H)。

実施例 3 4 : [6-(4-フェニルブトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H)-イリデン] アセトニトリル (E/Z 混合物)

- 20 6-(4-フェニルブトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H)-オン (300 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にシアノメチルホスホン酸ジエチル (199 mg) および水素化ナトリウム (60%、97.8 mg) を加え、室温にて 24 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮後、シリカゲルカ
- 25 ラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (E/Z 混合物、207 mg) を得た。

TLC : Rf 0.68 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

実施例 3 5 : 3 - ( { 2 - [ 6 - ( 4 - フェニルプロキシ ) - 3 , 4 - ジ  
ヒドロ - 1 - ナフタレニル ] エチル } アミノ ) プロパン酸 塩酸塩



- 5 実施例 3 4 で製造した化合物 ( 2 0 5 m g ) のテトラヒドロフラン ( 6 .  
5 m L ) 溶液に 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウム / トルエン溶液 ( 1 .  
4 m L ) を 0 ° C にて加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加  
え 1 5 分攪拌後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、  
濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 :  
10 1) にて精製し、アルデヒド化合物を得た。得られたアルデヒド化合物を ( 2  
E ) - 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ ) フェニル ] ブター 2 - エナー  
ルの代わりに用いて、実施例 2 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する  
本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.25 ( n - ブタノール : 酢酸 : 水 = 2 0 : 4 : 1 ) ;

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.08-7.32 (m, 6H) 6.67-6.82 (m, 2H) 5.89 (t,  
J=4.57Hz, 1H) 3.89-4.07 (m, 2H) 3.23-3.40 (m, 2H) 3.19 (t, J=7.50Hz, 2H)  
2.83 (t, J=7.59Hz, 2H) 2.62-2.77 (m, 6H) 2.19-2.29 (m, 2H) 1.72-1.85 (m,  
4H)。

#### 実施例 3 6 - 1 ~ 実施例 3 6 - 2

- 20 メチル 2 - メトキシ - 5 - アミノベンゾエートの代わりに相当するアミ  
ン化合物を用いて、W O O 2 / 0 9 2 0 6 8 号パンフレット記載の実施例 1  
→ 実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 3 6 - 1 : { 3 - [ ( 3 - { 4 - [ ( 5 - フェニルペンチル ) オキ  
シ ] フェニル } プロパノイル ) アミノ ] フェニル } 酢酸



HPLC保持時間（分：HPLCの測定条件は実施例26参照）：4.31；

MS ( $m/z$ )：891 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 446 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例36-2： {4-[ (3-{4-[ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパノイル) アミノ] フェニル} 酢酸

5 HPLC保持時間（分：HPLCの測定条件は実施例26参照）：4.27；

MS ( $m/z$ )：891 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>, 446 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

実施例37-01～実施例37-32

β-アラニンの代わりに相当するアミン化合物を、(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] ブター-2-エナールの代わりに相当  
10 するアルデヒド化合物を用いて、実施例29と同様の操作をし、以下の物性を有する本発明化合物を得た。

実施例37-01： 1-[ (1-メチル-6-{ [(1R, 2R)-2-フェニルシクロプロピル] メトキシ} -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボン酸

15 TLC : Rf 0.26 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.31 (d, J=8.60 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.04-7.16 (m, 3H), 6.79 (dd, J=8.60, 2.74 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.74 Hz, 1H), 4.11-4.28 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.90-4.08 (m, 2H), 3.36-3.50 (m, 1H),  
20 2.65-2.78 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 5H), 1.86-2.02 (m, 1H), 1.44-1.64 (m, 1H), 1.03 (t, J=6.68 Hz, 2H)；

融点：70～84℃。

実施例37-02： 1-( {6-[3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) メチル) アゼチジン-3-カルボン酸  
25

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：

4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.30 (d,  $J=8.60$  Hz, 1H), 6.95–7.10 (m, 2H),  
6.81–6.94 (m, 1H), 6.75 (dd,  $J=8.60, 2.75$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=2.75$  Hz, 1H),  
4.11–4.27 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.94 (t,  $J=6.22$  Hz, 2H), 3.35–3.48 (m, 1H),  
5 2.66–2.78 (m, 4H), 2.15–2.31 (m, 8H), 1.94–2.10 (m, 2H)。

融点 : 149 ~ 152°C。

実施例 37-03 : 1- { [1-メチル-6-(キノリン-7-イルメトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル] メチル } アゼチジン-3-カルボン酸

10 TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.83 (dd,  $J=4.5, 1.0$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J=8.5, 1.0$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J=8.5, 4.5$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.83–6.97 (m, 2H), 5.33 (s, 15 2H), 4.11–4.28 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.34–3.52 (m, 1H), 2.66–2.79 (m, 2H), 2.13–2.28 (m, 5H)。

実施例 37-04 : 1- ( { 6- [3- (2, 6-ジフルオロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル } メチル ) アゼチジン-3-カルボン酸

20 TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 50 : 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.31 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.14–7.29 (m, 1H), 6.85–6.95 (m, 2H), 6.74 (dd,  $J=8.6, 2.6$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 4.12–4.27 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.34–3.52 (m, 1H), 25 2.87 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.72 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.17–2.28 (m, 5H), 1.95–2.10 (m, 2H) ;

融点：144～150℃。

実施例 37-05： 1-[(1-メチル-6-{3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

5 TLC:Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:10:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.64 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 6.78 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.13-4.26 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 4.02 (t, J=6.2 Hz, 2H),  
10 3.34-3.50 (m, 1H), 2.98 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.73 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.18-2.29 (m, 5H), 1.99-2.14 (m, 2H) ;

融点：125～127℃。

実施例 37-06： 1-({6-[3-(3,4-ジメチルフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)

15 アゼチジン-3-カルボン酸

TLC:Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:10:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.12-4.28 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.94 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.33-3.49 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 4H), 2.15-2.28 (m, 11H),  
20 1.89-2.09 (m, 2H) ;

融点：167～172℃。

実施例 37-07： 1-{[1-メチル-6-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル]メチル}アゼチジン-3-カルボン酸

25

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 4H), 6.81 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.11-4.24 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.96 (d, J=6.50Hz, 2H), 3.35-3.47 (m, 1H), 2.96 (dd, J=16.00, 5.00Hz, 1H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.61 (dd, J=16.00, 10.50Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 6H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H)。

実施例 37-08 : 1- ( { 6- [ (4'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) メトキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.63-7.73 (m, 4H), 7.51 (d, J=8.00Hz, 2H), 7.28 (t, J=9.00Hz, 2H), 7.17 (d, J=9.50Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.13-3.56 (m, 7H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.01 (s, 3H)。

実施例 37-09 : 1- ( { 6- [ 3, 3-ビス (4-フルオロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.25-7.32 (m, 5H), 6.99 (t, J=9.00Hz, 4H), 6.69 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.14-4.31 (m, 5H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 5H)。

実施例 37-10 : 1- { [ 1-メチル-6- (5-フェニルペンチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジン

カルボン酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.30 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H),  
5 7.09-7.19 (m, 3H), 6.74 (dd, J=8.50, 2.50 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.50 Hz, 1H),  
4.12-4.26 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.50 Hz, 2H), 3.36-3.49 (m, 1H),  
2.67-2.76 (m, 2H), 2.63 (t, J=8.00 Hz, 2H), 2.17-2.28 (m, 5H), 1.73-1.84  
(m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 2H) ;

融点 : 129 ~ 133 °C。

10 実施例 37-11 : 1 - [ (6 - { 3 - [ 4 - クロロ - 2 - (トリフルオ  
ロメチル) フェニル ] プロポキシ } - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロナフタ  
レン - 2 - イル) メチル ] アゼチジン - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

15 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.64 (d, J=2.56 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.23, 2.56  
Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.23 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.23 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.23,  
2.74 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.74 Hz, 1H), 4.09-4.24 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 4.03  
(t, J=6.04 Hz, 2H), 3.33-3.49 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 2H), 2.64-2.79 (m,  
2H), 2.16-2.30 (m, 5H), 1.98-2.14 (m, 2H) ;

20 融点 : 127 ~ 128 °C。

実施例 37-12 : 1 - { [ 6 - (1, 1' - ビフェニル - 3 - イルメト  
キシ) - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル ] メチル } ア  
ゼチジン - 3 - カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) , <sup>1</sup>H-NMR  
25 (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.67 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.39-7.47 (m, 4H),  
7.30-7.36 (m, 2H), 6.89 (dd, J=8.70, 2.38 Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.38 Hz, 1H),

5.17 (s, 2H), 4.21-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.63-3.81 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 5H) ;

融点 : 119 ~ 120 °C。

5 実施例 37-13 : 1 - [ (6 - { 3 - [ 2, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ } - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル) メチル] アゼチジン - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) . ;

10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.87 (d, J=8.23 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.23 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.60 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.60, 2.38 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.38 Hz, 1H), 4.12-4.27 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 4.04 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.03-3.11 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.03-2.17 (m, 2H) ;

融点 : 119 ~ 124 °C。

15 実施例 37-14 : 1 - ( { 1 - メチル - 6 - [ 3 - ( 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロポキシ ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル } メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.30 (d, J=8.60 Hz, 1H), 7.14-7.26 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 1H), 6.75 (dd, J=8.60, 2.56 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.56 Hz, 1H), 4.04-4.22 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.32-3.46 (m, 1H), 2.80 (t, J=7.59 Hz, 2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.15-2.29 (m, 5H), 1.96-2.11 (m, 2H) ;

25 融点 : 159 ~ 164 °C。

実施例 37-15 : 1 - [ (6 - { 3 - [ 4 - フルオロ - 3 - (トリフル

オロメチル) フェニル] プロポキシ} -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフ  
タレン-2-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :  
4) ;

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.45-7.55 (m, 2H), 7.31 (d,  $J=8.60$  Hz, 1H), 7.21  
(t,  $J=10.43$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J=8.60, 2.65$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=2.65$  Hz,  
1H), 4.11-4.27 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.97 (t,  $J=6.13$  Hz, 2H), 3.33-3.50 (m,  
1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.16-2.29 (m, 5H), 2.00-2.13  
(m, 2H)。

10 実施例 37-16 : 1- [ (6- {3- [4-フルオロ-2- (トリフル  
オロメチル) フェニル] プロポキシ} -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフ  
タレン-2-イル) メチル] アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :  
4) ;

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.48 (dd,  $J=8.60, 5.49$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J=9.24,$   
2.65 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 6.77 (dd,  $J=8.60, 2.56$  Hz, 1H), 6.72 (d,  
 $J=2.56$  Hz, 1H), 4.11-4.27 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 4.02 (t,  $J=6.04$  Hz, 2H),  
3.33-3.49 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.16-2.32 (m,  
5H), 1.93-2.13 (m, 2H) ;

20 融点 : 126 ~ 128°C。

実施例 37-17 : 1- ( {1-メチル-6- [3- (2, 3, 4-トリ  
フルオロフェニル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}  
メチル) アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 :  
25 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.09-7.30 (m, 3H), 6.65-6.75 (m, 2H), 3.94 (t,

$J=6.13$  Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.09-3.22 (m, 5H), 2.78 (t,  $J=7.50$  Hz, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 5H) ;

融点 : 151 ~ 155 °C。

5 実施例 37-18 : 1- ( { 1-メチル-6- [3- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.31 (d,  $J=8.42$  Hz, 1H), 6.93-7.03 (dd,  $J=9.00$ , 7.00 Hz, 2H), 6.76 (dd,  $J=8.42$ , 2.74 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J=2.74$  Hz, 1H), 4.09-4.26 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (t,  $J=6.04$  Hz, 2H), 3.33-3.51 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.72 (t,  $J=8.41$  Hz, 2H), 2.17-2.29 (m, 5H), 1.98-2.13 (m, 2H) ;

融点 : 140 ~ 144 °C。

15 実施例 37-19 : 1- ( { 6- [3- (4-フルオロ-2, 6-ジメチルフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.32 (d,  $J=8.60$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J=8.60$ , 2.84 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J=2.84$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J=9.15$  Hz, 2H), 4.11-4.25 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 4.02 (t,  $J=5.85$  Hz, 2H), 3.35-3.49 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.17-2.28 (m, 5H), 1.81-1.98 (m, 2H) ;

25 融点 : 144 ~ 146 °C。

実施例 37-20 : 1- ( { 6- [3- (3-クロロ-4-フルオロフェ



ニル) プロポキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル}  
メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.27-7.34 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 2H), 6.75 (dd,  $J=8.51, 2.65$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=2.65$  Hz, 1H), 4.11-4.27 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.96 (t,  $J=6.13$  Hz, 2H), 3.34-3.48 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 5H), 1.98-2.10 (m, 2H) ;

融点 : 118 ~ 119 °C。

- 10 実施例 37-21 : 1 - ( { 6 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) プロポキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル }  
メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.30-7.37 (m, 2H), 7.10 (dd,  $J=10.43, 2.01$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J=7.96, 2.01$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J=8.60, 2.65$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J=2.65$  Hz, 1H), 4.10-4.26 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (t,  $J=6.22$  Hz, 2H), 3.36-3.50 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.16-2.30 (m, 5H), 1.99-2.12 (m, 2H) ;

- 20 融点 : 126 ~ 128 °C。

実施例 37-22 : 1 - ( { 6 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) プロポキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル }  
メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

- 25 TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.31 (d,  $J=8.42$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J=8.42$  Hz, 1H),

7.06-7.16 (m, 2H), 6.75 (dd,  $J=8.42, 2.47$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=2.47$  Hz, 1H), 4.10-4.27 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (t,  $J=6.13$  Hz, 2H), 3.35-3.50 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.15-2.32 (m, 5H), 1.96-2.12 (m, 2H);

5 融点: 160~162°C。

実施例 37-23: 1-[6-{3-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (n-ブタノール: 酢酸: 水=20:4:1)

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.60 (d,  $J=1.10$  Hz, 1H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.32 (d,  $J=8.60$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J=8.60, 2.38$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=2.38$  Hz, 1H), 4.20-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (t,  $J=6.04$  Hz, 2H), 3.59-3.78 (m, 1H), 2.88 (t,  $J=7.80$  Hz, 2H), 2.67-2.77 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 5H), 2.00-2.14 (m, 2H);

15 融点: 120~124°C。

実施例 37-24: 1-({6-[3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.17 (n-ブタノール: 酢酸: 水=20:4:1)

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.26-7.36 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J=8.78, 2.74$  Hz, 1H), 6.98 (td,  $J=8.42, 2.74$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J=8.40, 2.38$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J=2.38$  Hz, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.99 (t,  $J=6.13$  Hz, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.91 (t,  $J=7.50$  Hz, 2H), 2.73 (t,  $J=6.30$  Hz, 2H), 2.19-2.29 (m, 5H), 2.00-2.12 (m, 2H);

25 融点: 125~127°C。

実施例 37-25: 1-({6-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオ

ロフェニル) プロポキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル} メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.35 (td,  $J=9.01, 4.94$  Hz, 1H), 7.26 (td,  $J=9.01, 4.67$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J=8.23$  Hz, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 3.97 (t,  $J=5.95$  Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.13-3.20 (m, 5H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 5H) ;

融点 : 156 ~ 159°C。

- 10 実施例 37-26 : 1 - ( { 1 - メチル - 6 - [ 3 - ( 2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) プロポキシ] - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル } メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.30 (d,  $J=8.50$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J=9.00, 8.00$  Hz, 2H), 6.73 (dd,  $J=8.50, 2.50$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J=2.50$  Hz, 1H), 4.11-4.25 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.98 (t,  $J=6.00$  Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 1H), 2.84 (t,  $J=7.50$  Hz, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 5H), 1.97-2.08 (m, 2H) ;

融点 : 159 ~ 162°C。

- 20 実施例 37-27 : 1 - { [ 6 - ( 2, 2 - ジメチル - 3 - フェニルプロポキシ) - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル ] メチル } アゼチジン - 3 - カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.19 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1)

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.34 (d,  $J=8.23$  Hz, 1H), 7.03-7.26 (m, 5H), 6.70-6.85 (m, 2H), 4.20-4.50 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.60-3.81 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.67-2.81 (m, 4H), 2.20-2.32 (m, 5H), 1.01 (s, 6H) ;

融点：124～127℃。

実施例 37-28： 1-（{1-メチル-6-[2-（1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）エトキシ]-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

5 TLC：Rf 0.37（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )： $\delta$  7.33 (d,  $J=8.50$  Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 6.79 (dd,  $J=8.50, 2.50$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J=2.50$  Hz, 1H), 4.03-4.25 (m, 8H), 3.34-3.49 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 10 4H), 2.09-2.29 (m, 6H), 1.70-2.03 (m, 5H)；

融点：99～107℃。

実施例 37-29： 1-（{6-[2-（2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）エトキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

15 TLC：Rf 0.32（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )： $\delta$  7.33 (d,  $J=8.50$  Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H), 6.79 (dd,  $J=8.50, 2.50$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J=2.50$  Hz, 1H), 4.14-4.25 (m, 4H), 4.07-4.14 (m, 4H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 20 1H), 2.69-3.01 (m, 4H), 2.19-2.39 (m, 7H), 1.71-1.91 (m, 2H)；

融点：163～167℃。

実施例 37-30： 1-（{6-[2-（5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）エトキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

25 TLC：Rf 0.29（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.32 (d,  $J=8.50$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J=8.50$ , 5.00 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J=9.00$ , 2.50 Hz, 1H), 6.76–6.87 (m, 2H), 6.74 (d,  $J=2.50$  Hz, 1H), 4.05–4.24 (m, 8H), 3.34–3.47 (m, 1H), 3.28–3.32 (m, 1H), 2.69–3.02 (m, 4H), 2.19–2.43 (m, 7H), 1.76–1.92 (m, 2H) ;

5 融点 : 149 ~ 153 °C。

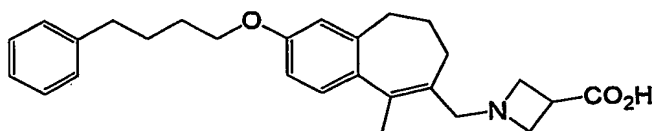
実施例 37-31 : 1- ( { 6- [ 2- ( 4-イソブチルフェニル ) エチル ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル } メチル ) アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.19 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1)

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.29 (d,  $J=7.87$  Hz, 1H), 6.99–7.10 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 4.24–4.46 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.53–3.86 (m, 1H), 2.84–2.86 (m, 4H), 2.63–2.75 (m, 2H), 2.41 (d,  $J=7.14$  Hz, 2H), 2.15–2.30 (m, 5H), 1.68–1.90 (m, 1H), 0.87 (d,  $J=6.77$  Hz, 6H) ;

融点 : 154 ~ 157 °C。

15 実施例 37-32 : 1- { [ 9-メチル-3- ( 4-フェニルブトキシ ) -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [ 7 ] アヌレン-8-イル ] メチル } アゼチジン-3-カルボン酸



20 TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

MS ( $m/z$ ) : 420 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 319, 187.

参考例 01 : 6- (ベンジロキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オン

6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オン (24.

3 g) のアセトン (160 mL) 溶液に室温で臭化ベンジル (29.4 mL) および炭酸カリウム (31.1 g) を加え、40℃で3.5時間攪拌した。不溶物をろ去後、濃縮し、*tert*-ブチルメチルエーテル-ヘキサン (1 : 4) 混合溶媒にて洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (34.5 g)

5 を得た。

TLC : Rf 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

参考例 0 2 : 7- (ベンジロキシ) -4-メチル-1, 2-ジヒドロナフタレン

参考例 0 1 で製造した化合物 (34.5 g) のテトラヒドロフラン (30  
10 0 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロミド (3 M ジエチルエーテル溶液、55 mL) を 0℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し、氷-飽和塩化アンモニウム水溶液にかけ、2 N 塩酸を加え室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ  
15 サン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (24.8 g) を得た。

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1)。

参考例 0 3 : 6- (ベンジロキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

20 オキシ塩化リン (26.7 g) に 0℃ で N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) を滴下し、20 分攪拌した。ここに、参考例 0 2 で製造した化合物 (24.8 g) の塩化メチレン (60 mL) 溶液をゆっくり滴下し、室温で 90 分攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し、氷にかけしばらく放置後、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 2) 混合溶媒にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水  
25 にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた固体を *tert*-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (19.9 g) を得

た。

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

参考例 0 4 : 6-ヒドロキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

- 5 チオアニソール (35 mL) に 0℃ でトリフルオロ酢酸 (140 mL) を加え、ここに参考例 0 3 で製造した化合物 (9.17 g) を少しずつ加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を氷にあげ、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、tert-ブチルメチルエーテルにて洗浄した。水層に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥後濃縮した。得られた残さを
- 10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 2 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.03 g) を得た。

TLC : Rf 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

参考例 0 5 : 6-[3-(4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

- 15 6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H)-オンの代わりに参考例 0 4 で製造した化合物を、臭化ベンジルの代わりに 1-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)プロパンを用いて、参考例 0 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 10.32 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.50, 5.50Hz, 2H), 6.97 (t, J=8.50Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.50Hz, 1H), 3.99 (t, J=6.00Hz, 2H), 2.79 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 5H), 2.04-2.14 (m, 2H)。

参考例 0 6 : 5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2

- 25 -イル トリフルオロメタンスルホナート

6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H)-オン (2.

0 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  にてトリエチルアミン (5.16 mL) および無水トリフルオロメタンスルホン酸 (2.49 mL) を加え、 $0^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌後、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.34 g) を得た。

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン：酢酸エチル=85 : 15)。

参考例 07 : 6-[(4-イソブチルフェニル) エチニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オン

ヨウ化第一銅 (48 mg) に参考例 06 で製造した化合物 (353 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液、トリエチルアミン (279  $\mu\text{L}$ ) および1-エチニル-4-イソブチルベンゼン (158 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を加え室温で5分攪拌した。ここにテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (58 mg) を加え、19時間攪拌した。1 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=95 : 5) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (209 mg) を得た。

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル=9 : 1)。

参考例 08 : 6-[(4-イソブチルフェニル) エチニル]-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オール

参考例 07 で製造した化合物 (200 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロミド (3 Mジエチルエーテル溶液、0.33 mL) を $0^{\circ}\text{C}$  で加え、30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル



にて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝87：13）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（154mg）を得た。

TLC：Rf 0.36（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）。

- 5 参考例 09： 6－〔（4－イソブチルフェニル）エチル〕－1－メチルー1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－1－オール

参考例 08 で製造した化合物（150mg）のエタノール（4mL）溶液に10%パラジウム／炭素（15mg）を加え、水素気流下15分撹拌した。触媒をセライトろ過後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（153

- 10 mg）を得た。

TLC：Rf 0.40（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）。

参考例 10： 7－〔2－（4－イソブチルフェニル）エチル〕－4－メチルー1, 2－ジヒドロナフタレン

- 参考例 09 で製造した化合物（150mg）の塩化メチレン（3mL）溶液にp－トルエンスルホン酸一水和物（1mg）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみ）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（129mg）を得た。

TLC：Rf 0.35（ヘキサン）。

- 20 参考例 11： 6－〔2－（4－イソブチルフェニル）エチル〕－1－メチルー3, 4－ジヒドロナフタレン－2－カルボアルデヒド

参考例 02 で製造した化合物の代わりに参考例 10 で製造した化合物を用いて、参考例 03 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.66（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )： $\delta$  10.35 (s, 1H), 7.46 (d,  $J=7.87\text{Hz}$ , 1H), 7.00–7.14 (m, 6H), 2.90 (s, 4H), 2.71 (t,  $J=7.32\text{Hz}$ , 2H), 2.42–2.56 (m, 7H), 1.76–1.93

(m, 1H), 0.90 (d,  $J=6.59\text{Hz}$ , 6H)。

参考例 1 2 : 3- (メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド

- 3-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.0 g) のアセトン (120 mL) 溶液に炭酸カリウム (8.5 g) およびメトキシメチルクロリド (4.0 g) を加え、50℃で6時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.0 g) を得た。

TLC : Rf 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) 。

10 参考例 1 3 : エチル 5- (3-ヒドロキシフェニル) ペンタノアート

- ビニルマグネシウムブロミド (1Mテトラヒドロフラン溶液、24.4 mL) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に参考例 1 2 で製造した化合物 (2.7 g) を-20℃で加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、濃縮後、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。
- 15 有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さのトルエン (50 mL) 溶液に、オルト酢酸トリエチル (14.9 mL) およびプロピオン酸 (122  $\mu\text{L}$ ) を加え、130℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製した。得られた化合物のメタノール (60 mL) 溶液に
- 20 10%パラジウム/炭素 (285 mg) を加え、水素気流下2時間攪拌した。触媒をセライトろ過後、濃縮した。得られた化合物のエタノール (40 mL) 溶液に濃塩酸 (4 mL) を加え、70℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.37 g) を得た。

TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) 。

- 25 参考例 1 4 : 5- [3- (4-フェニルブトキシ) フェニル] ペンタン酸  
6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オンの代わ

- りに参考例 13 で製造した化合物 (1.13 g) を、臭化ベンジルの代わりに 1-ブロモ-4-フェニルブタン (1.63 g) を用いて、参考例 01 と同様の操作をした。得られた化合物のメタノール (2 mL) - テトラヒドロフラン (10 mL) 混合溶液に 5 N 水酸化ナトリウム (10 mL) を加え、
- 5 3 日間攪拌した。5 N 塩酸を加え塩化エチレンで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.45 g) を得た。

TLC : Rf 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

参考例 15 : 2- (4-フェニルブトキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン-5-オン

- 10 参考例 14 で製造した化合物 (100 mg) の塩化メチレン (1 mL) 溶液に触媒量の N, N-ジメチルホルムアミドおよびオキザリルクロリド (40  $\mu$  L) を加え、30 分攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残さのトルエン (2 mL) 溶液に 0°C で塩化第二スズ (43  $\mu$  L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、
- 15 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1  $\rightarrow$  6 : 1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (88 mg) を得た。

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)。

- 参考例 16 : 9-メチル-3- (4-フェニルブトキシ) - 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン-8-カルボアルデヒド
- 20

参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 15 で製造した化合物を用いて、参考例 2  $\rightarrow$  参考例 3 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1)。

- 25 [生物学的実施例]

以下に示す生物学的実施例において本発明化合物の薬理活性を確認した。

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明化合物を評価するための、本発明の測定方法は、測定方法、測定精度および／または測定感度に改良等を加えたものである。以下に詳細を示す。組織プレパラートの作製について、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、常法となっている方法を活用し、適宜改良等を加えた。

### 生物学の実施例 1 : $[^3\text{H}]$ - S 1 P の E D G - 6 への結合に対する本発明化合物の阻害作用の測定

#### [実験方法]

10 E D G - 6 過剰発現細胞を 1 2 穴プレートに  $2 \times 10^5$  個播き、1 2 時間後に細胞を 0. 5 mL のアッセイバッファーで 2 回洗浄した。  $K_D$  値、  $B_{max}$  値を出すための飽和結合実験においては種々の濃度の D - エリスロースフィンゴシン - 3 -  $[^3\text{H}]$  - 1 - ホスフェートと 2  $\mu\text{L}$  の 0. 0 1 N N a O H を加えた 0. 4 mL のアッセイバッファー中において、6 0 分氷上の条件で細胞をインキュベートした。次にウェルを 0. 8 mL のアッセイバッファーで

15 2 回洗浄した後、0. 1 mL の 0. 5 % T C A (トリクロロ酢酸)、0. 4 mL のライシスバッファー (2 % N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>、4 % N a O H、0. 1 % S D S)、0. 1 mL の 1 N 塩酸を加えて、細胞全体を破碎させた。0. 5 mL の破碎液をピペットマンにてガラスバイアル (P A C K A R D) へ回収し、7 mL の A C S I I (A m e r s h a m) を加え、よく攪拌させた後に、液体シンチレーションカウンター (T R I - C A R B 2 9 0 0 T R P A C K A R D) で放射活性を測定し、  $K_D$  値を求めた。なお、非特異的結合は 0. 0 1 N N a O H の代わりに非標識 S 1 P を終濃度で 2 5  $\mu\text{M}$  となるように加えることにより求めた。また以上より求めた  $K_D$  値をもとに  $K_i$  値を求める競合結合実験では、5 n M の D - エリスロースフィンゴシン - 3 -  $[^3\text{H}]$  - 1 - ホスフェートと 0 ~ 1  $\mu\text{M}$  の被験化合物を加えた 0. 4 mL のア

25

ッセイバッファー中において、60分氷上の条件で細胞をインキュベートした。以下、洗浄作業以降は飽和結合実験と同様にして放射活性を測定した。

# [結果]

本発明化合物は、 $100\mu\text{mol/L}$ にてS1PのEDG-6への結合に  
 5 対して50%以上の阻害活性を示した。例えば、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸の $K_i$ 値は0.  
 $352\mu\text{mol/L}$ であった。

## 生物学の実施例2：[ $^3\text{H}$ ]-PhS1PのEDG-6への結合に対する本発明化合物の阻害作用の測定

### 10 [実験方法]

EDG-6を過剰発現させたCHO細胞膜画分を用いて、同様の実験を行った。膜各分 $1\text{mg protein/mL}$ を使用し、96穴アッセイプレート内で反応した。各ウェルに2x Binding Buffer ( $100\text{mmol/L Tris pH}7.5$ ,  $200\text{mM NaCl}$ ,  $30\text{mM NaF}$ ,  $1\% \text{BSA}$ )で希釈したvehicle (DMSO)溶液または  
 15 2倍濃度のリガンド溶液 $80\mu\text{L}$ と $40\mu\text{L}$ の $10\text{nmol/L}$  [ $^3\text{H}$ ]-PhS1P (5, 5, 6, 6-テトラトリチウムフィトスフィンゴシン1リン酸：本品は以下の方法に従って製造した。文献 (テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Lett.), 38 (34), 6027-6030 (1997))  
 20 記載の方法に準じて製造した化合物 (anti-7: tert-ブチル (4S)-4-[(1S, 2R)-1-(ベンジロキシ)-2-ヒドロキシヘキサデカ-3-イン-1-イル]-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシラート)を、カリウムヘキサメチルジシリルアミド存在下テトラヒドロフラン中臭化ベンジルと反応させることにより水酸基を保護し、  
 25 いて塩化水素/メタノール溶液で処理し、アセトニド基を脱保護した。得られた化合物を塩化メチレン中テトラゾール存在下N, N-ジエチル-1, 5

ージヒドロ-2, 4, 3-ベンゾジオキサホスフェニン-3-アミンと反応させた後、メタクロロ過安息香酸により酸化後、ASCA-2触媒（エヌ・イーケムキャット（株）製、活性炭担持の4.5%パラジウム-0.5%白金触媒、ファインケミカル 2002年10月1日号、5-14ページ参照）存在下メタノール中トリチウム雰囲気下で反応させた。得られた化合物を塩化メチレン中、4N塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液で処理して、目的とする化合物を得た。）を加えた後、膜画分溶液40 $\mu$ Lを加えて室温で60分反応させた。反応後、96穴UNIFILTERを用いて吸引ろ過し、洗浄バッファー（50mmol/L Tris pH7.5, 0.5% BSA）50mLで3回洗浄した後、60℃で45分間乾燥させた。MicroScint20 50 $\mu$ L/wellを加えて、プレートをTopSeal-Pでカバーした後、TopCount（Perkin Elmer）で放射活性を計測した。

#### [結果]

15 本発明化合物は、100 $\mu$ mol/LにてS1PのEDG-6への結合に対して50%以上の阻害活性を示した。

生物学の実施例3：細胞内カルシウムイオン $[Ca^{2+}]_i$ の濃度変化をモニターすることによる本発明化合物のEDG作動活性の評価

#### [実験方法]

20 ヒトEDG-1、EDG-3、EDG-5またはEDG-8遺伝子をそれぞれ過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー（CHO）細胞を、10%FBS（ウシ胎児血清）、ペニシリン/ストレプトマイシンおよびブラスチサイジン（5 $\mu$ g/ml）含有のHam's F12培地（GIBCO BRL社製）で培養した。培養した細胞を5 $\mu$ M Fura2-AM溶液（1  
25 0%FBS、20mM HEPES緩衝液（pH7.4）、および2.5mM プロベネシド含有のHam's F12培地）中で、37℃、60分間イ

- ンキュベートした。20 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) および 2.5 mM プロベネシドを含む Hanks 液で 1 回洗浄し、同液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステム (FDSS6000; 浜松ホトニクス (株)) にプレートを設定し、30 秒間無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。被験化合物 (終濃度: 1 nM~10  $\mu$ M、ジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液) を添加し、その 5 分後に S1P (終濃度: 100 nM) を添加して、S1P 添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を 3 秒間隔で測定した (励起波長 340 nm および 380 nm、蛍光波長 500 nm)。
- 10 本発明化合物の各 EDG に対する作動活性は、被験化合物の代わりに DMSO を添加したウェルでの S1P 刺激でのピーク値をコントロール値 (A) とし、被験化合物の添加前の値から添加後の蛍光比の上昇値 (B) とを比較し、細胞内カルシウムイオン  $[Ca^{2+}]_i$  濃度上昇率を % で、上昇率 (%) =  $(B/A) \times 100$  で算出した。被験化合物の各濃度での上昇率を求め  $EC_{50}$  値を算出した。
- 15

#### [結果]

例えば、EDG-1 について、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸の  $EC_{50}$  値は 0.255  $\mu$ mol/L であった。

#### 20 生物学的実施例 4: 血中リンパ球数の測定 (その 1)

##### [実験方法]

- 雄性 Sprague-Dawley ラット (日本チャールスリバー、使用時 6 週齢) に被験化合物を経口投与した。投与 4 時間後から 72 時間後に、エーテル麻酔下において、腹部大静脈より採血した。得られた血液の一部を、
- 25 多項目自動血球計数装置 (Sysmex SF-3000) を用い、血球数を計測し、リンパ球数、好中球数、血小板数を測定した。例数は 4 または 5

で行った。

#### [結果]

本発明化合物は、血中リンパ球数を減少させ、強いリンパ球のホーミング作用を示した。また、投与72時間後においても本発明化合物の血中リンパ球の減少作用は持続していることがわかった。例えば、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸は、投与4時間後において、10、30、100mg/kgで濃度依存的に血中リンパ球数を減少させた。

本発明化合物はEDG-1作動(アゴニスト)活性およびEDG-6結合活性を有し、さらに長時間にわたってリンパ球数を減少させる作用を有することがわかった。

#### 生物学の実施例5：血中リンパ球数の測定(その2)

##### [実験方法]

雄性BALB/c系マウスを用いて、被験化合物を経口投与し、4時間後から72時間後に、エーテル麻酔下において、腹部大静脈より採血した。血液中の総白血球数、リンパ球数、好中球数、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット値を多項目自動血球計数装置(SF-3000, Sysmex)にて測定した。評価方法は、溶媒投与群(Vehicle群)における平均血球数を100%とし、各化合物投与群の平均血球数から% of Vehicle値を算出した。被験化合物投与量と% of Vehicle値から検量線を作成し、血中血球数を50%にまで落とすのに必要な化合物投与量をED<sub>50</sub>値として算出した。

#### 生物学の実施例6：血中リンパ球数の測定(その3)

##### [実験方法]

雄性Sprague-Dawleyラット(日本チャールスリバー、使用時6週齢)に本発明被験化合物またはvehicleを連日経口投与した。その後被験化合物またはvehicleの投与を中止し、経時的に血中リンパ球数の回復速度



を観察した。例えば、ラットを10群に分け、被験化合物を10日間投与するラットを5群、また vehicle を10日間投与するラットを5群に割り付けた。10日間の投与後、休薬して1日、2日、3日、4日、5日目にそれぞれ vehicle 投与群および、被験化合物投与群から1群ごとを用いてラットの血中リンパ球数を測定した。ラットをエーテル麻酔下において腹部大静脈より全血を採血し、得られた血液の一部を、多項目自動血球計数装置（SF-3000、Sysmex）を用い、血球数を計測し、リンパ球数、好中球数、血小板数を測定した。各群例数は4または5で行った。

10 生物学の実施例7：本発明化合物のリンパ器官へのホーミング促進作用の検討（その1：リンパ節の組織染色）

[実験方法]

生物学の実施例4で使用した、被験化合物投与を行った雄性 Sprague-Dawley ラット（日本チャールスリバー、使用時6週齢）および溶媒のみを投与したラットより、それぞれ種々リンパ節を摘出した。定法に従い、組織をホルマリン固定した後、組織断片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色法により、リンパ組織内の皮質部、髄質部、辺縁洞部、リンパ洞部等の状態を観察した。

生物学の実施例8：本発明化合物のリンパ器官へのホーミング促進作用の検討（その2：リンパ器官のリンパ球数の計測）

20 [実験方法]

雄性 BALB/c 系マウスを用いて、被験化合物を経口投与し、24時間後に、エーテル麻酔下において、脱血死させた後、直ちにパイエル板、胸腺等の各種リンパ器官を摘出した。これらよりリンパ球を調製し、以後の解析を行った。すなわち、抗CD3抗体、抗CD4抗体、抗CD8、抗B220抗体などを用いて細胞を染色し、フローサイトメーターを用いて各種陽性細胞を計測した。

生物学の実施例 9：ケモタキシスアッセイ

## [実験方法]

マウスより脾臓またはリンパ節を摘出し、それぞれより定法に従って(J. Immunol. 171: 3500-3507, 2003) リンパ球を調製した。調製したリンパ球(例えば $1 \times 10^7$ 個/mL)をケモタクティックチャンバーの上層に加え、下層にはS1PあるいはCCL-5やCCL-21等の各種ケモカインを加えた。また、被験化合物を同時にあるいは単独で下層もしくは上層に加え、リンパ球の遊走作用に対する抑制作用、または亢進作用を観察した。

10 生物学の実施例 10：血液細胞フェノタイプの解析

## [実験方法]

被験化合物を投与あるいは溶媒のみを投与したラットより全血を採血し、抗CD3抗体、抗CD45RA抗体、抗CD4抗体、抗CD8a抗体および抗CD161a抗体などを用いて細胞を染色し、被験化合物の血液細胞フェノタイプに及ぼす影響を観察した。例えば、スピッツ型テストチューブに細胞を浮遊させて、7-AAD Viability Dye、FITC標識抗CD3抗体、FITC標識抗CD45RA抗体、FITC標識抗CD8b抗体、PE標識抗CD4抗体、FITC標識抗CD161a抗体を加え混和し、室温暗所で15分間放置した。その後、溶血試薬IO Test 3 Lysing Solutionを加えて攪拌し、室温暗所で10分間放置した。その後、1300rpm(320g)で5分間遠心し、沈渣を1mLのDPBSに浮遊させ、フローサイトメーターEPICS XL(ベックマンコールター)で10000個またはそれ以上の細胞を測定した。

生物学の実施例 11：EDG-1蛋白質のインタナリゼーション解析

## [実験方法]

25 EDG-1を過剰発現させたCHO細胞を用いて、被験化合物刺激によるEDG-1蛋白質の細胞内へのインタナリゼーションを観察した。方法はF

ASEB 18:551-553, 2004に従った。

[製剤例]

本発明の実施に用いられる製剤例を以下に示す。

製剤例 1 :

- 5     3- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルア  
ミノ] プロパン酸 (100 g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩  
壊剤) (20.0 g)、ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) (10.0 g)、  
微結晶セルロース (870 g) の各成分を常法により混合した後打錠して、  
一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

10   製剤例 2 :

- 3- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルア  
ミノ] プロパン酸 (200 g)、マンニトール (2 kg)、蒸留水 (50 L)  
の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつア  
ンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの  
15   活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

産業上の利用可能性

本発明は、以下に示すような医薬品への適用が可能である。

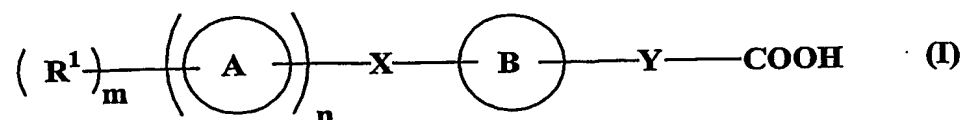
- 一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩、その溶媒和物、またはそ  
20   れらのプロドラッグは、S1P受容体、特にEDG-6結合能を有する化合  
物であり、かつ長時間薬理活性が持続することから、哺乳動物、特にヒトに  
おいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫  
性疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等)、アレ  
ルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎、喘息等)、炎症、感染症、潰瘍、リンパ  
25   腫、悪性腫瘍、白血病、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および/  
または治療薬として有用である。

また本発明化合物の一部はEDG-6結合能に加えてさらにEDG-1アゴニスト活性を有することにより、免疫抑制作用を有し、また長時間薬理活性が持続することから、移植に対する拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患等の予防および／または治療薬としてより有用で

5 ある。

## 請求の範囲

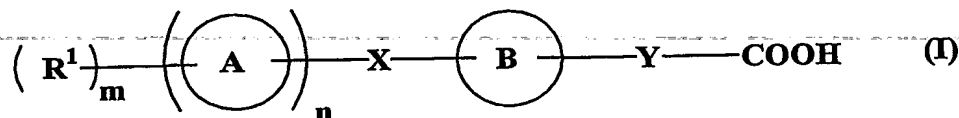
## 1. 一般式 (I)



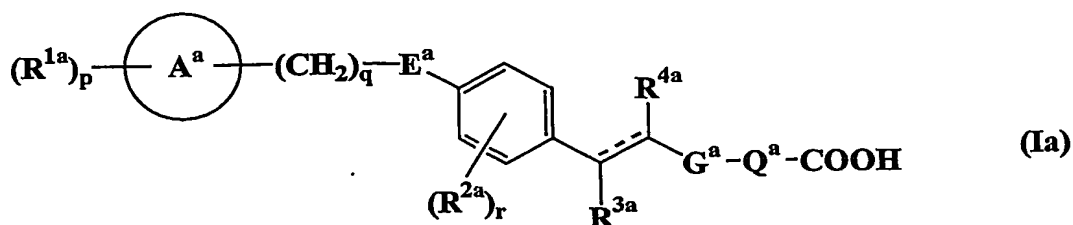
- 5 [式中、環Aは環状基を表し、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を表し、Xは結合手またはスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒に  
なって、置換基を有していてもよい環を形成してもよい主鎖の原子数1～8  
のスペーサーを表し、Yは結合手またはスペーサーの原子1つが環Bの置換  
基と一緒に、置換基を有していてもよい環を形成してもよい主鎖の原  
10 子数1～10のスペーサーを表し、nは0または1を表し、nが0の場合、  
mは1を表し、かつR<sup>1</sup>は水素原子または置換基を表し、nが1の場合、mは  
0または1～7の整数を表し、かつR<sup>1</sup>は置換基(mが2以上のとき複数のR<sup>1</sup>  
は同じでも異なってもよい。)を表すものとする。]で示される化合物、  
その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

15

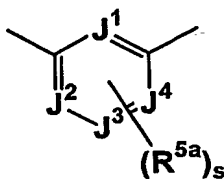
## 2. 一般式 (I)



[式中、すべての記号は請求の範囲1記載の記号と同じ意味を表す。ただし  
一般式 (I a)



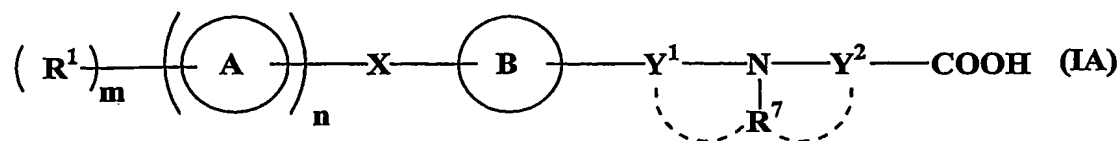
- (式中、 $R^{1a}$ はC 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 $A^a$ 環はC 5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を表し、 $E^a$ は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6a}-$ を表し（基中、 $R^{6a}$ は、水素原子またはC 1～8アルキル基を表す。）、 $R^{2a}$ はC 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 $R^{3a}$ は水素原子またはC 1～8アルキル基を表し、 $R^{4a}$ は水素原子またはC 1～8アルキル基を表すか、 $R^{2a}$ と $R^{4a}$ は一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表し、 $G^a$ は $-CONR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}CO-$ 、 $-SO_2NR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ を表し（基中、 $R^{7a}$ は水素原子、C 1～8アルキル基、Cyc 1またはCyc 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表し、Cyc 1はC 5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を表す。）、 $Q^a$ はC 1～4アルキレン基または



- 基を表し、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ および $J^4$ はそれぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表し（ただし、窒素原子は2個以下である。）、 $R^{5a}$ は（1）C 1～8アルキル基、（2）ハロゲン原子、（3）ニトロ基、（4）シアノ基、（5）トリフルオロメチル基、（6）トリフルオロメトキシ基、（7）フェニル基、

- (8) テトラゾリル基、(9)  $-OR^{9a}$ 基、(10)  $-SR^{10a}$ 基、(11)  $-COOR^{11a}$ 基、(12)  $-NR^{12a}R^{13a}$ 基、(13)  $-CONR^{14a}R^{15a}$ 基、(14)  $-SO_2NR^{16a}R^{17a}$ 基、(15)  $-NR^{18a}COR^{19a}$ 基、(16)  $-NR^{20a}SO_2R^{21a}$ 基、(17)  $-SO_2R^{22a}$ 基、または(18)  $-OP(O)(OR^{23a})_2$ 基を表し(基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 $R^{20a}$ および $R^{23a}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表すか、 $R^{12a}$ と $R^{13a}$ 、 $R^{14a}$ と $R^{15a}$ 、 $R^{16a}$ と $R^{17a}$ はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環(この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。)を表し、 $R^{19a}$ および $R^{21a}$ はそれぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表し、 $R^{22a}$ は水酸基、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表し、Cyc2はC5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を表す。)、 $p$ は0または1～5の整数を表し、 $q$ は4～6の整数を表し、 $r$ は0または1～4の整数を表し、 $s$ は0または1～4の整数を表し、 $---$ は一重結合または二重結合を表す。)で示される化合物を除く。]
- 20 1記載の化合物。

### 3. 一般式 (IA)

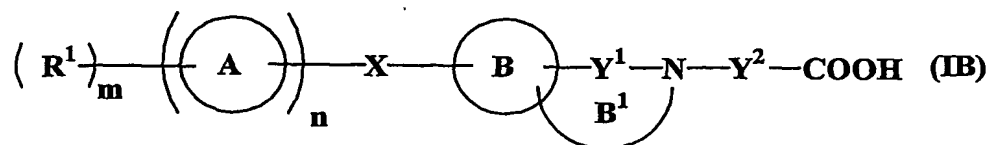


- [式中、 $Y^1$ および $Y^2$ は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～9のスペーサーを表し(ただし、 $Y^1$ と $Y^2$ の主鎖の原子数の総数は9を超
- 25

えないものとする。) 、 $R^7$ は水素原子または置換基を表すか、 $Y^1$ および／または $Y^2$ で示されるスペーサーの原子1つと一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、その他の記号は請求の範囲1記載の記号と同じ意味を表す。] で示される請求の範囲2記載の化合物。

5

#### 4. 一般式 (I B)



[式中、環 $B^1$ は $Y$ で示されるスペーサーの窒素原子1つが環 $B$ の置換基および $Y^1$ と一緒にあって形成する置換基を有していてもよい含窒素複素環を表し、その他の記号は請求の範囲1および3記載の記号と同じ意味を表す。] で示される請求の範囲2記載の化合物。

10

5. 環 $A$ がベンゼン、インダン、インデンまたはナフタレン環である請求の範囲2記載の化合物。

15

6. 環 $B$ が置換基を有していてもよい $C_5 \sim 12$ の単環または二環式炭素環である請求の範囲2記載の化合物。

7. 環 $B$ が置換基を有していてもよいベンゼンまたはナフタレン環である請求の範囲6記載の化合物。

20

8. 環 $B$ が置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい5～12員の単環または二環式複素環である請求の範囲2記載の



化合物。

9. 環Bが置換基を有していてもよいジヒドロナフタレン、インデン、6,  
7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン、ピリジン、インドール、クロ  
5 メン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベ  
ンゾオキセピン、テトラヒドロイソキノリン、イソインドリンまたはテトラ  
ヒドロベンゾアゼピン環である請求の範囲2記載の化合物。

10. 環B<sup>1</sup>で示される含窒素複素環がピロール、テトラヒドロピリジン、  
ジヒドロピロールまたはテトラヒドロアゼピン環である請求の範囲4記載の  
化合物。

11. Xが置換されていてもよいC1~8アルキレン基、置換されてい  
てもよいC2~8アルケニレン基、置換されていてもよい窒素原子、-CO-、  
15 -O-、置換されていてもよいC3~6シクロアルキレン基および置換され  
ていてもよいフェニレン基からなる群より選ばれる1~4個の組み合わせか  
らなる、主鎖の原子数1~8の二価基である請求の範囲2記載の化合物。

12. Xが置換されていてもよい-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)  
20 <sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O  
-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-O  
-または-シクロプロピレン-CH<sub>2</sub>-O- (ただし、各基の右側が環Bと結  
合するものとする。) である請求の範囲11記載の化合物。

25

13. Yが置換されていてもよいC1~10アルキレン基、置換されてい

- でもよいC 2～1 0アルケニレン基、置換されていてもよいC 2～1 0アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、置換されていてもよいフェニレン基、 $-($ 置換されていてもよいアジリジン $)$ 、 $-($ 置換されていてもよいアゼチジン $)$ 、 $-($ 置換されていてもよいピロリジン $)$ 、 $-($ 置換されていてもよいピペリジン $)$ 、 $-($ 置換されていてもよいピペラジン $)$ および $-($ 置換されていてもよいテトラヒドロピリジン $)$ 基からなる群より選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～1 0の二価基である請求の範囲2記載の化合物。
- 10 14. Yが置換されていてもよい $-(CH_2)_3-NHCH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-NCH_3-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CONHCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CONH-(m-フェニレン)-$ 、 $-CR^{Y1}=CH-CH_2-NH-(CH_2)_4-$ 、 $-CR^{Y1}=CH-CH_2-NH-(CH_2)_5-$ 、 $-CR^{Y1}=CH-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CR^{Y1}-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-CR^{Y1}=CH-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-(アゼチジン)-$ 、 $-(CH_2)_2-(アゼチジン)-$ 、 $-(CH_2)_3-(アゼチジン)-$ 、 $-CR^{Y1}=CH-CH_2-(アゼチジン)-$ 、 $-CH=CR^{Y1}-CH_2-(アゼチジン)-$ 、 $-(CH_2)_3-(ピペリジン)-$ または $-CR^{Y1}=CH-CH_2-(ピペリジン)-$ (基中、 $R^{Y1}$ は水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC 1～4アルキル基を表し、各基の右側が環Bと結合するものとする。)である請求の範囲1 3記載の化合物。
- 15 20

15.  $Y^1$ が置換されていてもよいC 1～3アルキレン基および $-CO-$ からなる群より選ばれる1～4個の組み合わせからなる主鎖の原子数1～4の二価基である請求の範囲3記載の化合物。
- 25

16.  $Y^1$ が置換されていてもよい $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ 、 $-CO-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ である請求の範囲15記載の化合物。

5

17.  $Y^2$ が置換されていてもよいC1～3アルキレン基および置換されていてもよいフェニレン基からなる群より選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～5の二価基である請求の範囲3記載の化合物。

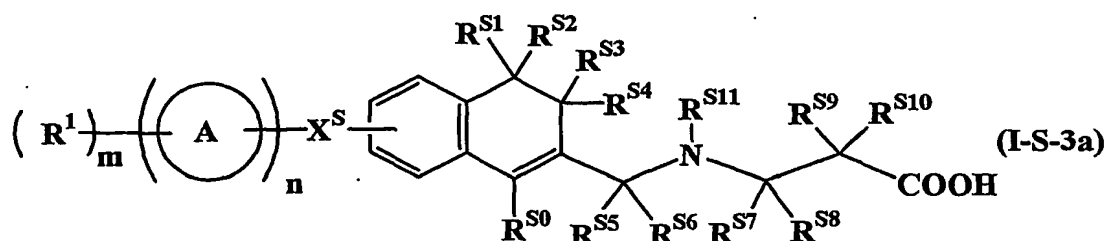
10 18.  $Y^2$ が置換されていてもよい $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-(m-フェニレン)-$ である請求の範囲17記載の化合物。

15 19.  $R^1$ で示される置換基がハロゲン原子、置換されていてもよいC1～20アルキル基、または置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基である請求の範囲2記載の化合物。

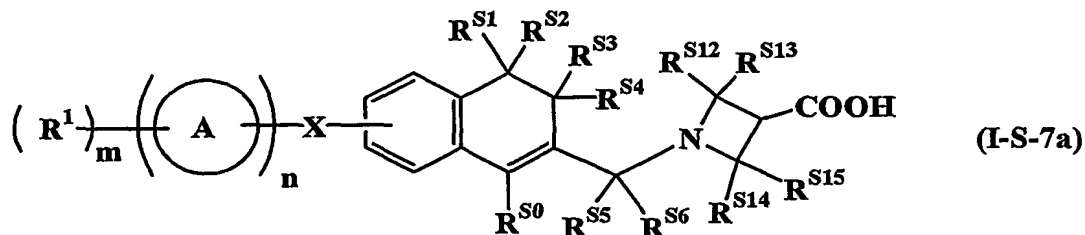
20.  $R^1$ で示される置換基がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基である請求の範囲19記載の化合物。

20 21.  $R^7$ が水素原子または置換されていてもよいC1～20アルキル基である請求の範囲3記載の化合物。

22. 一般式(I-S-3a)



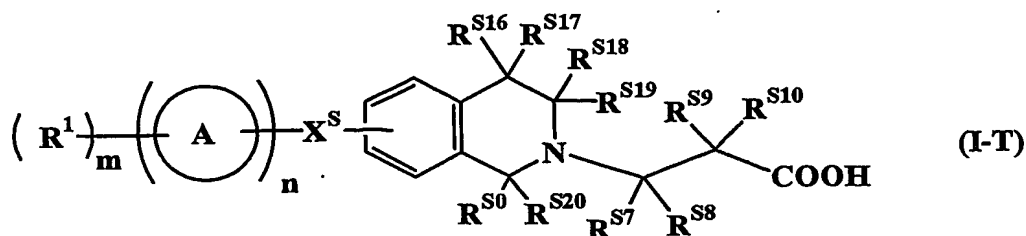
[式中、 $X^s$ は請求の範囲1記載のXと同じ意味を表し(ただし $X^s$ は $-(CH_2)_q-E^a-$ を表さないものとする。)、 $R^{S0}$ 、 $R^{S1}$ 、 $R^{S2}$ 、 $R^{S3}$ 、 $R^{S4}$ 、 $R^{S5}$ 、 $R^{S6}$ 、 $R^{S7}$ 、 $R^{S8}$ 、 $R^{S9}$ 、 $R^{S10}$ および $R^{S11}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、 $E^a$ 、 $q$ およびその他の記号は請求の範囲1および2記載の記号と同じ意味を表す。] または一般式 (I-S-7a)



[式中、 $R^{S0}$ 、 $R^{S1}$ 、 $R^{S2}$ 、 $R^{S3}$ 、 $R^{S4}$ 、 $R^{S5}$ および $R^{S6}$ はそれぞれ前記と同じ意味を表し、 $R^{S12}$ 、 $R^{S13}$ 、 $R^{S14}$ および $R^{S15}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、 $E^a$ 、 $q$ およびその他の記号は請求の範囲1および2記載の記号と同じ意味を表す。] で示される請求の範囲2記載の化合物。

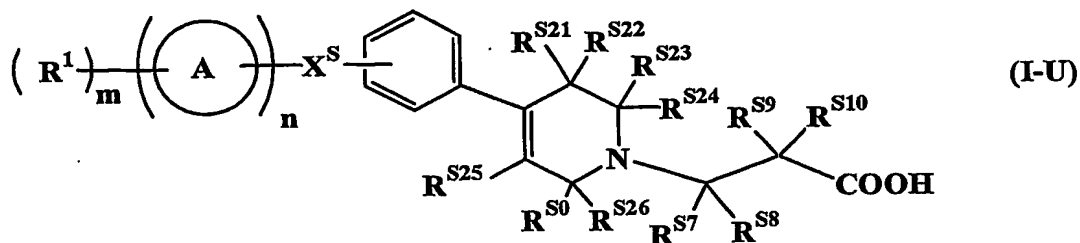
15

### 23. 一般式 (I-T)



- [式中、 $R^{S16}$ 、 $R^{S17}$ 、 $R^{S18}$ 、 $R^{S19}$ および $R^{S20}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、その他の記号は請求の範囲1、2および22記載の記号と同じ意味を表す。]で示される請求の範囲2記載の化合物。

#### 24. 一般式 (I-U)



- [式中、 $R^{S21}$ 、 $R^{S22}$ 、 $R^{S23}$ 、 $R^{S24}$ 、 $R^{S25}$ および $R^{S26}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、その他の記号は請求の範囲1、2および22記載の記号と同じ意味を表す。]で示される請求の範囲2記載の化合物。

25. (1) N- { (2E) - 3 - [ 4 - ( 3 - フェニルプロポキシ ) フェニル ] プロパー 2 - エニル } -  $\beta$  - アラニン、(2) N - { [ 6 - ( 3 - フェニルプロポキシ ) - 2 - ナフチル ] メチル } -  $\beta$  - アラニン、(3) 1 - { [ 6 - ( 3 - フェニルプロポキシ ) - 2 - ナフチル ] メチル } アゼチジン - 3 - カルボン酸、(4) 1 - { [ 6 - ( 3 - フェニルプロポキシ ) - 2 - ナフチル ] メチル } ピペリジン - 4 - カルボン酸、(5) N - { (2E) - 3 - [ 2 - メチル - 4 -

(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー-2-エニル} -β-アラニン、(6) 1- { (2E) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-プロペニル} ピペリジン-4-カルボン酸、(7) 1- { (2E) - 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] - 2-プロペニル} アゼチジン-3-カルボン酸、(8) N- { 3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} -β-アラニン、(9) 3- ( { (2E) - 3- [4- (3-フェニルプロピル) フェニル] - 2-ブテニル} アミノ) プロパン酸、(10) 3- ( { (2E) - 3- [4- (3-シクロヘキシルプロポキシ) - 2-メチルフェニル] - 2-プロペニル} アミノ) プロパン酸、(11) 1- { [1-メチル-6- (4-フェニルブトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} - 3-アゼチジンカルボン酸、(12) N- { [1- (5-フェニルペンチル) - 1H-インドール-5-イル] メチル} -β-アラニン、(13) 3- [4- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] - 3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] プロパン酸、(14) 1- (6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニルメチル) - 3-アゼチジンカルボン酸、および(15) 1- (6- [3- (4-フルオロフェニル) プロポキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニルメチル) - 3-アゼチジンカルボン酸である請求の範囲2記載の化合物。

20

26. (1) N- ( (2E) - 3- { 2-メチル-4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパー-2-エニル) -β-アラニン、(2) N- ( (2E) - 3- { 4- [ (5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} - 2-プロペニル) -β-アラニンまたは(3) 3- ( { [1-メチル-6- (4-フェニルブトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} アミノ) プロパン酸である請求の範囲1記載の化合物。

25

27. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。
- 5 28. S1P受容体結合剤である請求の範囲27記載の医薬組成物。
29. EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合剤である請求の範囲28記載の医薬組成物。
- 10 30. EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合剤がEDG-1アゴニスト作用を有していてもよいEDG-6アゴニストである請求の範囲29記載の医薬組成物。
31. EDG-1および/またはEDG-6が関与する疾患の予防および  
15 /または治療剤である請求の範囲27記載の医薬組成物。
32. EDG-1および/またはEDG-6が関与する疾患が移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患および/またはアレルギー性疾患である請求の範囲31記載の医薬組成物。
- 20 33. EDG-1および/またはEDG-6が関与する疾患が腎臓、肝臓、心臓、肺、皮膚移植片、角膜、骨、骨髓細胞および/または膵島細胞の移植に対する拒絶反応、膠原病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、自己免疫性糖尿病、肺線維症、アト  
25 ピー性皮膚炎および/または喘息である請求の範囲31記載の医薬組成物。

34. 免疫抑制剤である請求の範囲27記載の医薬組成物。

35. リンパ球減少作用剤である請求の範囲27記載の医薬組成物。

- 5 36. (1) 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]酢酸、(2) 3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸、(3) 3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノ]プロパン酸、(4) 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、
- 10 (5) 2-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、(6) N-((2E)-3-{2-メチル-4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパー2-エニル)-β-アラニン、(7) N-((2E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル)-β-アラニン、(8) 3-({[1-メチル-6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}アミノ)プロパン酸、(9) 3-カルボキシー-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、または
- 15 (10) 2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、その塩、その溶媒和物、
- 20 またはそれらのプロドラッグを含有してなる請求の範囲28、31、34または35記載の医薬組成物。

37. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T
- 25 細胞活性化阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質、



抗ウイルス薬および抗真菌薬から選ばれる 1 種または 2 種以上とを組み合わせる医療。

38. EDG-1 結合能を有していてもよい EDG-6 結合能を有する化合物を含有してなる免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤。

39. 移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患および／またはアレルギー性疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲 38 記載の免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤。

10

40. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における EDG-1 および／または EDG-6 が関与する疾患の予防および／または治療方法。

15

41. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における免疫抑制および／またはリンパ球減少方法。

20 42. EDG-1 および／または EDG-6 が関与する疾患の予防および／または治療剤を製造するための、請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

25 43. 免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤を製造するための、請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。